

Bedoze
cloridrato de hidroxocobalamina

Bula para Profissional de saúde

Solução injetável

5 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bedoze
cloridrato de hidroxocobalamina

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 5 mg/mL: embalagem contendo 2 ou 6 ampolas de 1 mL cada..

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola contém:

Cloridrato de hidroxocobalamina (Vit. B12)5,135 mg*
excipientes* q.s.p.....1 mL

* Cada 5,135 mg de cloridrato de hidroxocobalamina equivalem a 5 mg de hidroxocobalamina

Excipientes: cloreto de sódio, metilparabeno, propilparabeno, ácido acético, acetato de sódio anidro e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de deficiência da vitamina B12 ou quadros clínicos nos quais a reposição de vitamina B12 seja adequado. Este medicamento é indicado no tratamento de distúrbios metabólicos em pacientes com acidemia metilmalônica com ou sem homocistinúria.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos clínicos randomizados de eficácia e segurança que incluíram a hidroxocobalamina com melhor nível de evidência foram realizados em indivíduos pós-bariátrica, pacientes com anemia secundária à doença renal crônica com hiperhomocisteinemia associadas à deficiência de vitamina B12, neuropatia periférica em adultos^{1,2,3} e desenvolvimento motor em crianças.^{4,5}

No estudo clínico randomizado de Torsvik e cols⁴ foi investigado se a suplementação de cobalamina poderia melhorar o desenvolvimento motor ou sintomas de refluxo gastroesofágico (RGE) em bebês [n=105, < 8 meses: 400 mcg de hidroxocobalamina por via IM (n =42) ou uma injeção sham (n = 37)] com sinais leves de deficiência de cobalamina com atraso no desenvolvimento ou dificuldades de alimentação. Como principal resultado foi relatado que dentre os lactentes com sinais bioquímicos de cobalamina alterada, uma injeção IM de hidroxocobalamina resultou em melhora dos níveis de vitamina B12 e melhora na função motora e regurgitações, o que sugere que uma adequada suplementação de cobalamina é importante para um bom desenvolvimento neuromotor.

Estudos clínicos não randomizados que avaliaram o uso terapêutico hidroxocobalamina em grupo único.^{6,7,8} ou cross-over ou vs. terapêutica alternativa (cianocobalamina)⁹ em adultos foi verificada melhora maior e mais prolongada dos níveis séricos de B12 com a administração de hidroxocobalamina em doses repetidas que variaram de 1.000 mcg a 5.000 mcg/dia.

Na acidemia metilmalônica com ou sem homocistinúria, as principais evidências científicas advém de relatos de casos ou série de casos principalmente envolvendo a acidemia metilmalônica com homocistinúria tipo CblC. No relato de caso de Carrillo-Carrasco em paciente com acidemia metilmalônica com homocistinúria(tipo CblC), o aumento escalonado da dose de hidroxocobalamina de 1 para 20 mg IM/dia revelou uma resposta dose-dependente com 80% redução do MMA plasmático (25 a 5,14 mmol/L; faixa normal <0,27 mmol/L), uma redução de 55% de tHcy (112 a 50 mmol/L; faixa normal: 0-13 mmol/L) e uma maior aumento de duas vezes na metionina (17 a 36 mmol/L; intervalo normal: 7-47 mmol/L).¹⁰ Em estudo de série de casos (n=5) graves de acidemia metilmalônica com homocistinúria (tipo CblC) o esquema de tratamento com maiores doses escalonadas de hidroxocobalamina até 0,3 mg IM/kg/dia demonstrou melhora do controle metabólico (níveis séricos de Hcy e urinários de MMA) e melhora de alguns aspectos da cognição como linguagem.¹¹

Referências:

¹ Glass GB, Skeggs HR, Lee DH, Jones EL, Hardy WW. Applicability of hydroxocobalamin as a long-acting vitamin B12. *Nature*. 1961 ;189:138-40.

² Osuntokun BO, Langman MJ, Wilson J, Aladetoyinbo A. Controlled trial of hydroxocobalamin and riboflavine in Nigerian ataxic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970 ;33(5):663-6.

³ Polkinghorne KR, Zoungas S, Branley P, Villanueva E, McNeil JJ, Atkins RC, McGrath BP, Kerr PG. Randomized, placebo-controlled trial of intramuscular vitamin B12 for the treatment of hyperhomocysteinaemia in dialysis patients. *Intern Med J*. 2003 ;33(11):489-94.

⁴ Torkestad T, Midttun Ø, Bjørke Monsen AL. Motor development related to duration of exclusive breastfeeding, B vitamin status and B12 supplementation in infants with a birth weight between 2000-3000 g, results from a randomized intervention trial. *BMC Pediatr*. 2015 ;15:218.

⁵ Torsvik I, Ueland PM, Markestad T, Bjørke-Monsen AL. Cobalamin supplementation improves motor development and regurgitations in infants: results from a randomized intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2013 ;98(5):1233-40.

⁶ Schijns W, Homan J, van der Meer L, Janssen IM, van Laarhoven CJ, Berends FJ, Aarts EO. Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018 ;108(1):6-12.

⁷ Chalmers JN, Shinton NK. Comparison of hydroxocobalamin and cyanocobalamin in the treatment of pernicious anaemia. *Lancet*. 1965;2(7426):1305-8.

⁸ Killen JP, Brenninger VL. Hydroxocobalamin supplementation and erythropoiesis stimulating agent hyporesponsiveness in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(3):164-71.

⁹ van Asselt DZ, Pasman JW, van Lier HJ, Vingerhoets DM, Poels PJ, Kuin Y, Blom HJ, Hoefnagels WH. Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 ;56(12):M775-9.

¹⁰ Carrillo-Carrasco N, Sloan J, Valle D, Hamosh A, Venditti CP. Hydroxocobalamin dose escalation improves metabolic control in cblC. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Dec;32(6):728-731

¹¹ Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2012 ;35(1):91-102

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Hidroxicobalamina, é a forma ativa hidroxilada da vitamina B12 e é uma grande molécula na qual um íon cobalto trivalente é coordenado em quatro posições por um anel tetrapírol (ou corrina). Código ATC: B03BA03.

A vitamina B12 é uma vitamina hidrossolúvel, também conhecida como cobalamina, possui diferentes funções no organismo, sendo essencial para várias funções metabólicas tais como o crescimento, reprodução celular, hematopoiese, síntese de nucleoproteínas e mielina.

A vitamina B12 é um importante cofator em dois processos bioquímicos que envolvem o ácido metilmalônico e a homocisteína como precursores. A deficiência de vitamina B12 prejudica a conversão de ácido metilmalônico em succinil CoA. A deficiência de vitamina B12 ou de folato prejudica a conversão da homocisteína em metionina. A metionina é fundamental na produção de S-adenosilmetionina, a qual se acredita ser importante na função neural. Acredita-se que a vitamina B12 e o folato sejam parte integral na hematopoiese e na função da medula óssea normais.

Propriedades farmacocinéticas:

Após administração intramuscular de hidroxocobalamina, as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em aproximadamente uma hora. Esta vitamina do complexo B se liga com alta afinidade a proteínas plasmáticas específicas denominadas transcobalaminas. A hidroxocobalamina tem uma meia-vida média de aproximadamente seis dias, é biotransformada no fígado e excretada pela bile. Após a injeção IM de hidroxocobalamina, uma grande proporção é excretada na urina em 24 horas, sendo a maior proporção excretada nas primeiras 8 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa, às cobalaminas, ao cobalto ou a qualquer um dos excipientes

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações alérgicas

Tenha cuidado no manejo de pacientes com reações anafiláticas conhecidas à hidroxocobalamina ou cianocobalamina. Deve-se considerar o uso de terapias alternativas, se disponíveis. As reações alérgicas podem incluir: anafilaxia, aperto no peito, edema, urticária, prurido, dispneia e erupção cutânea. Casos de choque anafilático e angioedema foram relatados após administração parenteral de vitamina B12. Por esta razão, a administração de uma dose teste por via intradérmica pode ser recomendada antes da administração naqueles pacientes com suspeita de sensibilidade a esta vitamina. A sensibilidade

cruzada entre cianocobalamina e hidroxocobalamina foi descrita e o aparecimento de anticorpos para o complexo hidroxocobalamina-transcobalamina II foi relatado em pacientes tratados com hidroxocobalamina.

Aumento da Pressão Arterial

Em caso de administração intravenosa, pode ocorrer hipertensão transitória durante a mesma. A administração intravenosa de grandes quantidades de hidroxocobalamina em solução de nutrição parenteral resultaria em perda quase total na urina. Elevações na pressão arterial (≥ 180 mmHg sistólica ou ≥ 110 mmHg diastólica) foram observadas em aproximadamente 18% dos indivíduos saudáveis (não expostos ao cianeto) recebendo hidroxocobalamina 5g e 28% dos indivíduos recebendo 10g. Aumentos na pressão arterial foram observados logo após o início das infusões; o aumento máximo da pressão arterial foi observado no final da infusão. Essas elevações foram geralmente transitórias e retornaram aos níveis basais dentro de 4 horas após a administração

Interferência nas avaliações laboratoriais clínicas

A hidroxocobalamina interfere em algumas determinações laboratoriais em que são utilizados métodos colorimétricos, podendo obter resultados errôneos (por exemplo, química clínica, hematologia, coagulação, parâmetros urinários); Algumas determinações que podem ser alteradas são: transaminases, albumina, fosfatase alcalina, bilirrubina no soro e na urina, colesterol, glicose, tempo de protrombina, etc. Essas interferências se devem à cor vermelha intensa da hidroxocobalamina.

Fotossensibilidade

A hidroxocobalamina absorve a luz visível no espectro UV. Portanto, tem potencial para causar fotossensibilidade. Embora não se saiba se a vermelhidão da pele predispõe à fotossensibilidade, os pacientes devem ser aconselhados a evitar o sol direto .

Uso geriátrico

Aproximadamente 50 vítimas com intoxicação cianeto conhecidas ou suspeitas com 65 anos ou mais receberam hidroxocobalamina em estudos clínicos. Em geral, a segurança e eficácia da hidroxocobalamina nesses pacientes foi semelhante à dos pacientes mais jovens. Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos.

Insuficiência renal e hepática

A hidroxocobalamina e a cianocobalamina são eliminadas inalteradas pelos rins. Cristais de oxalato foram observados na urina de indivíduos saudáveis que receberam hidroxocobalamina e de pacientes tratados com hidroxocobalamina altas doses após suspeita de envenenamento por cianeto.

A hidroxocobalamina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática.

Outras:

- A deficiência de vitamina B12 deve ser confirmada antes do início do tratamento, pois se a anemia megaloblástica for por deficiência de folato, as alterações hematológicas podem ser parcialmente corrigidas, mas o diagnóstico pode ser mascarado. Pelo contrário, os folatos podem mascarar a deficiência de vitamina B12. Se os níveis de folato estiverem baixos, seria necessária a administração concomitante de ácido fólico com vitamina B12.

-Em caso de tratamento da anemia, antes do início, após 5-7 dias e periodicamente durante o tratamento, devem ser feitas determinações hematológicas completas, com esfregaços de sangue periférico, concentrações séricas de vitamina B12 e folato e contagem de reticulócitos. No tratamento continuado com hidroxocobalamina em pacientes com anemia perniciosa ou deficiência de vitamina B12 secundária a outro defeito de absorção irreversível, as determinações periódicas hematológicas e dos níveis séricos de vitamina B12 devem ser realizadas por toda a vida.

- No início do tratamento parenteral com vitamina B12, as concentrações séricas de potássio devem ser controladas e, se necessário, administrar potássio, pois pode ocorrer hipocalemia fatal na transição de anemia megaloblástica em eritropoiese normal, como resultado do aumento das necessidades de potássio nos eritrócitos.

- Em pacientes predispostos, a administração de hidroxocobalamina pode precipitar uma crise de gota.

- A resposta terapêutica à vitamina B12 é diminuída em situações como uremia, infecções, deficiência de ferro ou ácido fólico e com a administração de medicamentos supressores da medula óssea (por exemplo, cloranfenicol)

- A administração de vitamina B12 pode mascarar a policitemia vera devido à deficiência de vitamina B12 suprimir os sinais de policitemia vera.

- Hidroxocobalamina tem uma influência negligenciável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, este medicamento pode causar tonturas em alguns pacientes, que devem abster-se de conduzir e/ou utilizar máquinas se for o caso.

- O surgimento ocasional de uma coloração avermelhada na urina deve ser atribuído a presença de metabólito inativo da hidroxocobalamina e não tem significado clínico.

Carcinogênese e mutagênese

Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico da hidroxocobalamina. A hidroxocobalamina foi negativa nos seguintes ensaios de mutagenicidade: ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro* usando cepas de *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli*, um ensaio *in vitro* do locus tk em células de linfoma de camundongo e um ensaio *in vivo* de micronúcleo de rato.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade: Não foram realizados estudos sobre fertilidade.

Gravidez: Estudos em animais revelaram efeitos teratogênicos após exposição diária durante toda a organogênese. Não existem dados suficientes sobre a utilização de hidroxocobalamina em mulheres grávidas e desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Categoria de risco na gravidez: Categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: A vitamina B12 é excretada no leite materno. Dada a falta de informações sobre segurança em humanos, o uso de hidroxocobalamina é contraindicado durante a lactação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Cloranfenicol: Pode diminuir o efeito terapêutico da Vitamina B12. Recomenda-se monitorar a terapia.

Contraceptivos orais: seu uso pode reduzir as concentrações séricas da vitamina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz. O prazo de validade deste medicamento é de 24 (vinte e quatro) meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas: solução límpida, vermelha e isenta de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar:

Este deve ser utilizado exclusivamente por via intramuscular. Deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários. Este medicamento deve ser aplicado somente por profissional da saúde qualificado.

Em caso de esquecimento de até 12 horas, o paciente deve utilizar a medicação assim que se lembrar. Caso esse esquecimento for maior que 12 horas, a utilização daquela dose deve ser avaliada pelo profissional de saúde conforme a indicação e intervalo de doses de cada caso.

Posologia:

Deficiência de vitamina B12:

Uso adulto

Pacientes que apresentam sintomas neurológicos: 1 mg (0,2 ml), em dias alternados até que não haja melhora adicional.

Tratamento de manutenção para pacientes com déficit neurológico: 1 mg (0,2 ml), a cada 2 meses.

Paciente sem envolvimento neurológico: 1 mg (0,2 ml), três vezes por semana durante 2 semanas.

Tratamento de manutenção para pacientes sem déficit neurológico: 1 mg (0,2 ml), a cada 3 meses.

Duração do tratamento : A critério médico.

Variações nas doses das administrações e na duração do tratamento podem ser indicadas à critério médico dependendo da patologia tratada e quadro clínico apresentado pelo paciente.

Acidemia metilmalônica com homocistinúria

Uso adulto e pediátrico

Para o teste terapêutico no momento dos testes bioquímicos alterados (ainda sem o resultado genético), a dose recomendada é:

- 5mg/dia, via parenteral (intramuscular) até resultado do genótipo e definição da frequência das doses.

Para casos confirmados com análise molecular (com genótipo definido, se tratar-se de gene MMACHC c.271dupA ou c.331C>T em homozigose, mutações mais frequentes em populações de ascendência europeia e associada à apresentação clínica mais precoce e grave):

- Dose inicial 5mg/dia ou ajuste conforme necessário até 2mg/kg/dia

A titulação de dose deve ser realizada de acordo com evolução clínica e laboratorial. O ajuste adequado ao peso de hidroxocobalamina para 2 mg/kg/dia para manter a dosagem na infância e adolescência é recomendado.

Outras acidemias metilmalônicas:

Uso adulto e pediátrico

O tratamento com hidroxocobalamina é geralmente iniciado com a dose de 5mg/dia (ou 2mg/kg/dia para os bebês) diariamente no momento do diagnóstico e após o teste genético com elucidação diagnóstica de qual o gene alterado e qual a mutação. As doses podem cair em frequência, sendo de 1 vez por semana, 2 vezes por semana ou 3 vezes por semana. Deve ser titulado individualmente com base na resposta metabólica e genótipo do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos da hidroxocobalamina são, em geral, pouco frequentes, embora moderadamente importantes. O perfil de segurança deste medicamento é semelhante ao de outras vitaminas B12.

Podem ocorrer as seguintes reações desagradáveis, nas frequências descritas a seguir: Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

- Distúrbios do sistema hematológico e linfático: Frequentemente, contagem absoluta de linfócitos diminuída; possível mascaramento dos sinais de policitemia vera.

- Doenças do sistema imune: Reações alérgicas incluindo anafilaxia, aperto no tórax, angioedema, urticária, prurido, dispnéia e erupção cutânea, foram associadas ao tratamento com hidroxocobalamina; reações anafiláticas foram raramente descritas.

- Distúrbios do metabolismo e da nutrição: A hipocalcemia tem sido associada à administração parenteral de hidroxocobalamina na anemia megaloblástica grave.

- Distúrbios do sistema nervoso: Inquietação, tonturas; pode ocorrer cefaleia.

- Distúrbios oculares: Inchaço, irritação e vermelhidão dos olhos.

- Distúrbios cardíacos: Raramente, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva possível no início do tratamento.

- Distúrbios vasculares: podem ocorrer fogachos, edema periférico, trombose vascular periférica; no tratamento por infusão com hidroxocobalamina, pode ocorrer muito frequentemente um aumento da pressão arterial; com frequência desconhecida, hipervolemia.
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastinal: Dispneia; raramente, edema pulmonar.
- Distúrbios gastrointestinais: desconforto abdominal, diarreia transitória; frequentemente náuseas.
- Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Frequentes: eritema e erupções cutâneas (predominantemente acneiforme); fotossensibilidade, prurido, urticária.
- Doenças renais e urinárias: Muito frequentemente, coloração avermelhada da urina.
- Distúrbios gerais e condições no local de administração: Dor no local da injeção, raramente com administração por infusão; reação comum no local da injeção.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Mesmo em overdoses acidentais não há casos conhecidos de envenenamento. Em caso de aparecimento de efeitos adversos devido a dose excessiva, deve ser instituído tratamento sintomático adequado.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1458

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete Aparecida Dias Assi – CRF-SP 41.116

Fabricado e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ do titular do registro: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/11/2022.

CENTRAL DE ATENDIMENTO

www.eurofarma.com

euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – pu- blicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/ VPS	solução injetável 5 mg/mL