

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cromatonbic B₁₂ 1000 microgramos solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ampolla de 1 ml contiene:

Cianocobalamina (vitamina B₁₂) 1000 microgramos

Excipiente(s) con efecto conocido

Alcohol bencílico 10 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Cada dosis inyectable está compuesta por una ampolla de 1 ml de solución de color rojo transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La administración de Cromatonbic B₁₂ está indicada en los siguientes estados:

- Anemia perniciosa
- Profilaxis y tratamiento de otras anemias macrocíticas asociadas al déficit de vitamina B₁₂.

También está indicado para uso diagnóstico, en la realización del test de Schilling.

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento se administra exclusivamente por vía intramuscular.

Anemia perniciosa:

La pauta de administración es: 1000 microgramos/día durante 1 semana al inicio del tratamiento, 1000 microgramos/semana durante las 4-8 semanas siguientes y 1000 microgramos/mes como dosis de mantenimiento. Con esta pauta se podrán rellenar los depósitos del hígado en las dos primeras fases del tratamiento (diario y semanal) y evitar una nueva depleción con el tratamiento de mantenimiento (mensual).

Profilaxis y tratamiento de otras anemias macrocíticas asociadas al déficit de vitamina B₁₂:

La dosis a administrar es de 1000 microgramos/mes.

Test de Schilling:

Una inyección intramuscular de 1000 microgramos de cianocobalamina, según las instrucciones del ensayo.

Población pediática

Este medicamento está contraindicado en niños prematuros y recién nacidos (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Vía intramuscular.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, al cobalto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos (véase sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de empezar el tratamiento debe confirmarse el déficit de vitamina B₁₂ ya que existe la posibilidad de ocultar los síntomas propios de la degeneración subaguda de la médula espinal.

La administración de cianocobalamina puede precipitar una crisis gotosa en pacientes predispuestos.

La administración de cianocobalamina puede agravar la ambliopía tabáquica o la atrofia hereditaria del nervio óptico (enfermedad de Leber).

Durante el tratamiento inicial se ha descrito arritmia cardiaca secundaria a hipopotasemia potencialmente mortal, por lo que se recomienda un estricto control de los niveles plasmáticos de potasio durante las primeras 48 horas, administrando potasio en caso necesario.

Se han comunicado casos de shock anafiláctico y muerte después de la administración parenteral de vitamina B₁₂. Por ello, se recomienda la administración de una dosis de prueba por vía intradérmica antes de administrar el medicamento en aquellos pacientes en los que se sospeche sensibilidad a esta vitamina.

Debe advertirse a los pacientes con anemia perniciosa que precisarán tratamiento mensualmente con vitamina B₁₂ inyectable durante el resto de su vida, para evitar la reaparición de la anemia y el desarrollo de un daño incapacitante e irreversible en los nervios de la médula espinal.

Si la deficiencia de vitamina B₁₂ no se corrige, puede llegar a producirse lesiones degenerativas permanentes de la médula espinal a partir del tercer mes.

La administración de ácido fólico en dosis superiores a 0,1 mg/día puede llegar a producir la remisión hematológica en pacientes con deficiencia de cianocobalamina, pero no corregirá los trastornos neurológicos, que si no se tratan con cianocobalamina provocarán daños irreversibles. Se deberá advertir al paciente sobre el riesgo de tomar ácido fólico en vez de vitamina B₁₂, ya que el ácido fólico puede resolver la anemia pero permite que progrese la degeneración subaguda asociada.

La administración de cianocobalamina a dosis superiores a 10 microgramos/día puede producir respuesta hematológica en pacientes con deficiencia de folato. La administración indiscriminada puede enmascarar el diagnóstico real.

Una dieta vegetariana que no contenga productos animales (incluyendo productos lácteos o huevos) no proporciona cianocobalamina.

Las necesidades de esta vitamina aumentan durante la gestación y la lactancia. Se ha descrito deficiencia en niños de madres vegetarianas alimentados con leche materna, incluso aunque las madres no presentaban síntomas de deficiencia en ese momento.

Antes de iniciar el tratamiento se deberá determinar los valores del hematocrito, reticulocitos, folato y hierro. El recuento de hematocrito y reticulocitos deberá repetirse diariamente a partir del quinto y hasta el séptimo día de tratamiento, y posteriormente hasta que el hematocrito sea normal. Si las concentraciones de folatos son bajas se administrará ácido fólico. Si los reticulocitos no aumentan tras el tratamiento o no alcanzan como mínimo el doble de la concentración normal mientras el hematocrito sea inferior al 35%, se reevaluará el diagnóstico o el tratamiento. La determinación repetida de hierro y ácido fólico podría revelar otra enfermedad que podría inhibir la respuesta de la médula.

Los pacientes con anemia perniciosa presentan una incidencia tres veces superior de carcinoma de estómago que la población general, por lo que deberán realizarse las pruebas oportunas.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 10 mg de alcohol bencílico en cada ampolla de 1 ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Pueden acumularse en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños.

No se debe administrar este medicamento a recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

Este medicamento no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad. Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 1 ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de cloranfenicol y otros depresores de la médula ósea puede disminuir la respuesta terapéutica de la vitamina B₁₂, por antagonismo sobre la acción hematopoyética de la vitamina. Debe controlarse cuidadosamente la respuesta hematológica a la vitamina B₁₂ en los pacientes que reciban ambos fármacos, debiéndose considerar la administración de antiinfecciosos alternativos.

La administración de anticonceptivos orales puede disminuir las concentraciones séricas de vitamina B₁₂, aunque es improbable que esta interacción tenga relevancia clínica.

La metformina puede reducir los niveles séricos de ácido fólico y de vitamina B₁₂. Sin embargo, no es probable que se desarrolle una deficiencia clínicamente significativa si la ingestión de vitamina B₁₂ en la dieta es adecuada.

El óxido nítrico desactiva la forma cobalamina de la vitamina B₁₂ por oxidación. Los síntomas de deficiencia de esta vitamina (neuropatía sensorial, mielopatía, encefalopatía), pueden presentarse dentro de días o semanas de exposición a la anestesia de óxido nítrico en personas con deficiencia de vitamina B₁₂ subclínica. Por este motivo, deben revisarse los niveles de cianocobalamina en personas con factores de riesgo para la deficiencia de vitamina B₁₂ antes de usar anestesia de óxido nítrico, y en caso de la aparición de síntomas tras su uso, deberá iniciarse tratamiento con dosis altas de vitamina B₁₂.

Puede producirse una reducción de los niveles séricos de vitamina B₁₂ cuando se inicia la terapia con zidovudina.

Metotrexato, pirimetamina y la mayoría de los antiinfecciosos invalidan los ensayos sanguíneos de diagnóstico microbiológico para vitamina B₁₂ y ácido fólico. Antes de la administración de cianocobalamina pueden provocar falsos positivos para anticuerpos para el factor intrínseco, que se encuentran presentes en la sangre en aproximadamente el 50% de los pacientes con anemia perniciosa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, la vitamina B₁₂ es una vitamina esencial y sus requisitos aumentan durante el embarazo. La cantidad de vitamina B₁₂ recomendada en pacientes embarazadas es de 4 microgramos/día.

Lactancia

La vitamina B₁₂ se excreta en la leche materna, pero su uso es compatible con la lactancia. Las concentraciones de vitamina B₁₂ en la leche materna se aproximan a las concentraciones de vitamina B₁₂ en la sangre materna.

Cuando se prescribe cianocobalamina a este tipo de pacientes en casos de deficiencia, se administrará una dosis de 1000 microgramos a 5000 microgramos en un período de dos o más semanas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cromatonbic sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Generalmente, este medicamento se tolera bien. Rara vez se ha producido reacciones alérgicas después de la administración.

Si se dieran casos de sensibilización debidos al uso de la cianocobalamina, éstos deberán tratarse siguiendo una pauta específica, bajo control médico, que incluya antihistamínicos y/o corticoides. En casos graves se deberán utilizar técnicas de reanimación especiales.

Se han clasificado las reacciones adversas de acuerdo con las frecuencias, empezando por las más frecuentes, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no

conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- **Trastornos gastrointestinales:** diarrea leve transitoria, náuseas.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dolor en el punto de inyección.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** urticaria, prurito, erupciones exantemáticas.

Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** sensación de edema en todo el cuerpo, malestar, escalofríos, fiebre y sofocos.
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareo.

Reacciones adversas muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** shock anafiláctico y muerte (véase sección 4.4), policitemia vera.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipopotasemia (véase sección 4.4).
- **Trastornos cardíacos:** insuficiencia cardíaca congestiva (al inicio del tratamiento).
- **Trastornos vasculares:** trombosis vascular periférica (al inicio del tratamiento).
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** edema pulmonar (al inicio del tratamiento).
- **Trastornos oculares:** atrofia del nervio óptico.

El tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂ puede revelar policitemia vera, la cual se caracteriza por un incremento del volumen de la sangre y la cantidad de glóbulos rojos. La corrección de la anemia megaloblástica con cianocobalamina puede producir hipopotasemia fatal y gota en personas susceptibles, y esto puede ocultar la deficiencia de folato en la anemia megaloblástica. (Véase sección 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

La cianocobalamina (vitamina B₁₂) puede catalogarse como principio activo muy seguro con amplio margen terapéutico.

No se han notificado casos de sobredosis. Las reacciones alérgicas generalizadas pueden manifestarse por debilidad, taquicardia y sudoración, disminución de la presión sistólica, prurito o urticaria. En estos casos, la respuesta a la inyección subcutánea de epinefrina es rápida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antianémicos. Vitamina B₁₂ (cianocobalamina y análogos), código ATC: B03BA.

La cianocobalamina (vitamina B₁₂) es esencial para el crecimiento, reproducción celular, hematopoyesis y para la síntesis de nucleoproteínas y mielina.

Las células caracterizadas por una división rápida (p. ej. células epiteliales, médula ósea y células mieloides) parecen tener el mayor requisito de vitamina B₁₂. Esta vitamina es esencial para el normal desarrollo y trofismo de todos los tejidos con rápido recambio ya que juega un importante papel en la síntesis de bases para el ADN. De este modo, su déficit afecta fundamentalmente a la eritropoyesis y al epitelio digestivo. Las gónadas también se ven afectadas ya que el déficit de esta vitamina puede causar esterilidad.

Es fundamental para la maduración normal de todas las series hematopoyéticas. Los efectos de la deficiencia de esta vitamina suelen verse primero en los glóbulos rojos. En estado de deficiencia marcada puede aparecer leucotrombopenia.

La cianocobalamina debe convertirse en su forma biológicamente activa (adenosilcobalamina o metilcobalamina) antes de poder ser utilizada por los tejidos. La metilcobalamina es un cofactor esencial para la conversión de homocisteína en metionina, y por ello, en casos de carencia de ácido fólico o vitamina B₁₂ se observan mayores niveles plasmáticos de homocisteína.

Cuando esta reacción de conversión es deficiente se perturba el metabolismo del folato y se piensa que de ello depende el defecto de la síntesis de DNA y el tipo de maduración megaloblástica en pacientes que sufren deficiencia de vitamina B₁₂. Uno de los procesos más importantes en los que interviene es la síntesis de folatos, necesaria para la hematopoyesis. Esto explica por qué los depósitos tisulares de folato están muy disminuidos en la deficiencia de la vitamina B₁₂, a pesar de concentraciones séricas de folatos normales o supranormales.

La vitamina B₁₂ es necesaria para un trofismo normal del sistema nervioso por lo que su deficiencia intensa cursa con neuropatía periférica bilateral, degeneración de los tractos piramidales y cordones posteriores medulares, atrofia óptica y alteraciones neuropsiquiátricas y demencia.

Las bases bioquímicas de los trastornos neurológicos no están del todo claras. Clásicamente se ha pensado en el papel que la adenosil-B₁₂ juega como coenzima de la metilmalonil-coenzima A mutasa. Esta enzima es necesaria para la síntesis de succinil-coenzima A a partir de L-metilmalonil-coenzima A. La alteración de esta vía metabólica afecta al ciclo de Krebs y al catabolismo de colesterol, ácidos grasos, metionina, treonina, uracilo y timina. Se produce entonces un daño en la vaina de mielina por alteración de la síntesis de estos lípidos. Sin embargo esta hipótesis no explica completamente las alteraciones tróficas del tejido nervioso, pues los pacientes con anomalías congénitas de esta vía no suelen presentar daños en la vaina de mielina y la mejoría en la situación psicomotora (que podría deberse a la reparación de la mielina, dañada) ocurre lentamente tras iniciar tratamiento con vitamina B₁₂, mientras que la hipotonía y la letargia responden rápidamente (lo que sugiere una acción diferente a la de reparación de las vainas de mielina).

De las otras hipótesis que tratan de explicar los trastornos del tejido nervioso parece ser que una síntesis de adenosilmetionina reducida es la que más contribuye al daño nervioso por afectar a metilaciones esenciales para el trofismo nervioso.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La cianocobalamina se absorbe rápidamente por vía intramuscular, obteniéndose los picos plasmáticos en la primera hora tras la administración. Una vez absorbida la vitamina B₁₂ se transporta a los distintos

tejidos mediante proteínas de unión específicas de la vitamina, la transcobalamina I y II (TC I y TC II). La concentración de esta vitamina en individuos normales oscila entre 150 picomolar y 660 picomolar, debiendo considerarse la posibilidad de deficiencia siempre que este valor sea inferior a 150 picomolar.

Se almacena fundamentalmente en el hígado (90% en el adulto), desde donde se distribuye cuando se precisa para las funciones metabólicas celulares. La vitamina B₁₂ se excreta por la bilis y pasa a la circulación enterohepática. Este ciclo es importante, ya que la interferencia con la reabsorción por enfermedad intestinal puede dar como resultado una depleción continua de las reservas hepáticas de la vitamina.

Tras la inyección intramuscular de cianocobalamina, una gran proporción se excreta por la orina en las 24 horas posteriores, excretándose la proporción principal durante las primeras 8 horas. Si la vitamina se administra por vía intravenosa, se elimina de forma más rápida, con una menor oportunidad para almacenarse en el hígado.

Para una dosis de 1000 microgramos, se almacena un 15% de vitamina B₁₂ en el organismo. Esta vitamina se almacena como coenzima activa con un índice de renovación de 0,5 microgramos/día a 0,8 microgramos/día con dependencia de la magnitud de las reservas. El requerimiento mínimo diario de vitamina se estima en 1 microgramo solamente. Las reservas de cianocobalamina ascienden a 2000 microgramos – 3000 microgramos, lo que sería suficiente para cubrir las necesidades de 3 a 4 años, con lo que se necesitaría todo este tiempo para que se desarrollara un estado de deficiencia si se suspendiera su aporte bruscamente en un individuo con reservas normales. Este tiempo sería menor que el esperado si sólo se contara con la cifra del mínimo requerimiento diario, pero hay que tener en cuenta las pérdidas fecales de cobalaminas que pasan por el ciclo enterohepático en aquellos trastornos en que está dificultada su absorción. Si se inyectan mensualmente 1000 microgramos, los 150 microgramos retenidos permanecerían un mes en el organismo.

La vitamina B₁₂ atraviesa la barrera placentaria mediante transporte activo. Al igual que otras vitaminas del complejo B, se encuentran niveles superiores en el feto y en el recién nacido que en la madre.

Además, también se excreta en la leche materna. Mientras que en las primeras 48 horas tras el parto las concentraciones en el calostro son elevadas (unos 2400 picogramos/ml), los niveles disminuyen después rápidamente hasta igualarse a las concentraciones séricas maternas. Las concentraciones lácteas son directamente proporcionales a la cantidad ingerida. Hay que tener en cuenta que la deficiencia materna de vitamina B₁₂ puede conllevar serias consecuencias en el lactante.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones anafilácticas, a veces fatales, descritas durante la administración de la asociación de vitaminas B₁-B₁₂ es debida habitualmente a la vitamina B₁, y únicamente a la B₁₂ durante la administración por vía intravenosa, vía de administración no recomendada para Cromatonbic B₁₂ 1000 Solución inyectable.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la cianocobalamina. No existe evidencia a partir del uso a largo plazo en pacientes con anemia perniciosa de que la cianocobalamina sea carcinogénica. La anemia perniciosa está asociada con una mayor incidencia de carcinoma de estómago, pero se cree que esto está relacionado con la patología subyacente y no con el tratamiento con cianocobalamina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alcohol bencílico
Acetato de sodio trihidratado (E-262i)
Ácido acético (E-260)
Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio tipo I de color topacio, conteniendo 1 ml de solución inyectable.
Cada envase contiene 8 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso: la inyección intramuscular debe realizarse en una amplia masa muscular. Sólo deberán utilizarse las soluciones transparentes que permanezcan libres de turbidez y precipitados.

No se requiere ninguna precaución especial de eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS MENARINI, S.A.
C/Alfonso XII, 587
08918 Badalona (Barcelona) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

52.435

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/05/1974.

Fecha de la última renovación: 26/02/2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2020