

NASO B12

Spray Nasal à la Méthylcobalamine 250 mcg/Spray

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

NASO B 12 (Spray Nasal à la Méthylcobalamine 250 mcg/Spray)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

A usage nasal uniquement

Chaque 0,1 ml contient :

Mécobalamine JP500 mcg

Chaque pulvérisation libère :

Mecobalamine JP 250 mcg; 2,3 ml (46 pulvérisations)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Spray nasal

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications Thérapeutiques:

Traitement de la carence en vitamine B12 chez les patients ne présentant aucun trouble neurologique.

4.2 Posologie et Administration:

Une dose est composée de deux pulvérisations administrées dans chaque narine.

Adultes

Pour le traitement, pulvériser une fois dans chaque narine chaque deux jours pendant 2 semaines (7 doses en 14 jours). Puis, pour l'entretien, pulvériser une fois dans chaque narine une fois par semaine pendant 4 semaines.

L'entretien doit débuter 7 jours après la dernière dose de traitement.

Le Spray Nasal doit être administré au moins une heure avant ou après ingestion d'aliments chauds ou de boissons chaudes car ceux-ci peuvent provoquer des sécrétions nasales susceptibles d'annihiler l'efficacité du médicament. Les proportions sériques de vitamines B12 doivent être déterminées à la fin des périodes de traitement et d'entretien pour évaluer l'efficacité du traitement.

Utilisation pédiatrique

Le spray nasal à la méthylcobalamine n'ayant pas encore fait l'objet d'étude chez les enfants, son innocuité et efficacité n'ont pas encore été établies chez cette catégorie de la population.

Mode d'Administration :

Toujours administrer ce médicament selon les prescriptions du médecin. Vérifier auprès du médecin ou du pharmacien en cas de doute.

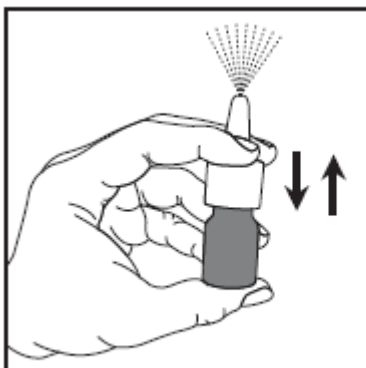


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

NASO B12

Spray Nasal à la Méthylcobalamine 250 mcg/Spray

a. Préparation du spray nasal NASO B12:

- **A la première utilisation**

Retirez le couvercle de l'embout et, tout en gardant le flacon vaporisateur dans la position indiquée à la figure 1, pulvérisez 6 fois dans l'air en appuyant fermement et promptement la pompe pour en faire apparaître une fine buée. apparaitre une fine buée.

- **Aux prochaines utilisations (chaque deux jours ou par semaine)**

Retirez le couvercle de l'embout et, tout en gardant le flacon vaporisateur dans la position indiquée à la figure 1, pulvérisez deux fois dans l'air en appuyant fermement et promptement la pompe.

b. Mode d'emploi du spray nasal NASO B12

- Mouchez-vous doucement pour nettoyer les deux narines.
- Tout en gardant le flacon vaporisateur dans la position indiquée à la Fig.2, introduisez doucement l'embout (à environ 1 cm) à l'intérieur de l'une des narines, l'extrémité pointée vers le fond du nez.
- Tout en maintenant l'autre narine fermée et la tête légèrement inclinée vers l'avant, appuyez fermement et promptement la pompe en plastique (bras) du flacon pulvérisateur une fois, en retenant le souffle pour libérer une pulvérisation. Appliquez le même processus à l'autre narine comme indiqué à la Fig. 3.
- Après application, nettoyez l'embout avec un tissu, remettez le couvercle à sa place avant de replacer le flacon dans sa boîte. Conservez la boîte dans une position verticale à une température inférieure ou égale à 30°C. Protégez le flacon de la lumière en le gardant dans la boîte. NE PAS CONSERVER au congélateur.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants:

- Sensibilité au cobalt, à la vitamine B12, ou à l'un ou plusieurs des composants du produit
- La Méthylcobalamine n'est pas recommandée chez les patients présentant une anémie mégaloblastique de la grossesse sans confirmation du premier diagnostic.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tests expérimentaux

Les proportions d'hématocrites, de réticulocytes, de vitamine B12, de folate, et de fer doivent être déterminées avant l'entame du traitement. Si les niveaux de folates sont faibles, il faut administrer également de l'acide folique.

Les concentrations sériques de vitamines B12 doivent faire l'objet de surveillance périodique dans le but d'évaluer l'efficacité du traitement. Les concentrations de vitamine B12 et la numération globulaire doivent être contrôlées un mois après l'entame du traitement avec le spray nasal, à intervalle de 3 à 6 mois par la suite. Les concentrations d'acide méthylmalonique et d'homocystéine caractéristiques plus fiables de carence en vitamine B12 dans ce contexte, doivent être également déterminées chez les patients présentant des concentrations de vitamine B12 très faibles.

Une chute des niveaux sériques de B12 après un mois de traitement avec le spray nasal B12 est un signe potentiel de la nécessité d'augmenter la dose. Lorsque la carence en vitamine B12 est mal traitée pendant plus de trois mois, cela peut entraîner des troubles neurologiques irréversibles.

Les patients souffrant d'anémie pernicieuse présentent 3 fois plus de carcinomes que la population générale. Des analyses appropriées doivent être par conséquent conduites si nécessaire pour diagnostiquer cette condition.

Patients atteints de pathologie nasale

Le spray nasal à la Méthylcobalamine n'a pas encore fait l'objet d'étude chez les patients présentant une pathologie nasale. L'efficacité du spray nasal chez les patients souffrant de congestion nasale, de rhinite allergique et d'infections des voies respiratoires supérieures n'a pas encore été déterminée. Le traitement

NASO B12

Spray Nasal à la Méthylcobalamine 250 mcg/Spray

avec le spray nasal ne doit pas être appliqué avant la disparition totale des symptômes d'infections nasales. Les patients présentant des symptômes chroniques d'infections nasales ou une pathologie nasale grave ne doivent pas recevoir le traitement intranasal de vitamine B12. En cas d'administration du spray nasal à ces patients, les concentrations de vitamine B12 doivent être plus régulièrement surveillées chez les patients ne souffrant pas de pathologie nasale compte tenu du risque d'atténuation de l'absorption. Plusieurs heures doivent séparer l'administration du spray nasal à la méthylcobalamine de celle d'autres traitements intranasaux et les concentrations de vitamine B12 de ces patients doivent faire l'objet plus fréquemment de surveillance compte tenu du risque erratique.

Anémie Mégaloblastique

Les causes d'anémie mégaloblastique sont nombreuses; elle peut être provoquée par la carence en vitamine B12 et en folate. L'acide folique est susceptible de provoquer une réaction hématologique chez les patients présentant une carence en vitamine B12, mais ne peut prévenir l'apparition de manifestations neurologiques irréversibles. La vitamine B12 n'est pas appropriée pour corriger le déficit de folate.

L'administration de doses quotidiennes d'acide folique supérieures à 0,1 mg jour peut provoquer une rémission hématologique chez les patients présentant une carence en vitamine B12. L'acide ne peut prévenir l'apparition de réactions neurologiques qui si elles ne sont pas traitées avec la vitamine B12, peuvent entraîner des lésions irréversibles.

L'administration de doses quotidiennes de vitamine B12 supérieures à 10 mcg est susceptible de provoquer des réactions hématologiques chez les patients présentant une carence en folate. Une administration désordonnée peut masquer le vrai diagnostic.

La validité des essais diagnostiques sanguins des concentrations de vitamine B12 ou d'acide folique peut être compromise par les traitements, et l'on ne doit pas perdre cela de vue avant de s'appuyer sur ces analyses pour déterminer le traitement.

L'hypokaliémie, la thrombocytose et la mort subite peuvent être observées lorsque l'anémie mégaloblastique est traitée intensément avec de la vitamine B12 en raison de la conversion de l'anémie de type mégaloblastique sévère en érythropoïèse normale. Les proportions sérique de potassium et la numération plaquettaire doivent être étroitement surveillées dans ce contexte.

La carence en vitamine B12 peut masquer les signes de polyglubilie essentielle (maladie de Vasquez). Le traitement à la vitamine B12 peut mettre à nu cette pathologie.

Réaction atténuée au traitement à la vitamine B12

Les infections, l'urémie, la carence conjointe en fer et en acide folique ainsi que les traitements ayant des propriétés antirejet de la moelle osseuse (ex: chloramphénicol) peuvent compromettre la réponse thérapeutique à la vitamine B12.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions/combinaisons non recommandées/combinaisons à prendre en compte :

Chez les personnes sous traitement en grande partie d'antibiotiques, de méthotrèxate et de pyriméthamine, les essais de diagnostic sanguin d'acide folique et de vitamine B12 sont invalidés.

4.6 Grossesse et Allaitement

Grossesse

Des études des effets de la vitamine B12 sur la reproduction animale n'ont pas encore été réalisées. Par ailleurs, l'on ignore le degré de nocivité de la vitamine B12 sur le fœtus lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse et comment elle peut affecter la fécondité. Les effets sur la femme enceinte n'ont pas encore fait l'objet d'étude adéquate et contrôlée. Cependant la vitamine B12 est une vitamine essentielle dont le besoin est accru pendant la grossesse. L'anémie mégaloblastique observée pendant la grossesse est généralement provoquée par le déficit d'acide folique et non par la carence en vitamine B12. La méthylcobalamine n'est pas recommandée pour le traitement de l'anémie mégaloblastique pendant la grossesse causée le déficit d'acide folique. Le spray nasal à la méthylcobalamine ne doit être administré à la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue.

NASO B12

Spray Nasal à la Méthylcobalamine 250 mcg/Spray

Allaitement

La vitamine B12 est excrétée dans le lait maternel à des concentrations avoisinant le niveau sérique de vitamine B12 chez la mère. La prudence doit être de mise lorsque le spray nasal à la méthylcobalamine est administré pendant l'allaitement à la mère.

4.7 Effets sur la capacité à conduire ou manipuler les machines

Vous pouvez avoir une sensation d'humidité à l'intérieur de vos narines et ressentir un goût léger dans la gorge. Ceci est normal et ne dure que pour un temps.

La solution NASO B12 a une couleur rouge foncée. Une petite quantité de solution rouge foncée peut dégouliner hors des narines, une autre partie s'infiltrer dans la bouche donnant une couleur rouge à la salive.

4.8 Effets indésirables

Expérience d'étude clinique

Il ne fut signalé pendant l'étude aucun Effet Indésirable Observable pendant le Traitement (EIOT). La plupart des EIOT étaient de sévérité légère et insusceptibles d'être causés par le médicament à l'étude. Aucun changement d'importance clinique significative ne fut relevé pendant l'analyse clinique physique, expérimentale et des signes vitaux. Le traitement avec la méthylcobalamine intranasale a été bien toléré pendant 6 semaines chez les patients présentant une carence en vitamine B12.

Tableau : Evénements indésirables par système organique, nombre de patients et fréquence d'apparition avec le traitement au spray nasal à la méthylcobalamine

Classe d'Organes Systémiques Nomenclature préférée	Total (N=103) n (%)
Nombre avec au moins un événement	5 (4,9)
Troubles gastro-intestinaux	1 (1,0)
Dyspepsie	1 (1,0)
Troubles généraux et conditions du site d'administration	1 (1,0)
OEdèmes périphériques	1 (1,0)
Infections et infestations	1 (1,0)
Infections bactériennes	1 (1,0)
Troubles métaboliques et nutritionnels	3 (2,9)
Anémie due à une carence en fer	3 (2,9)
Troubles du système nerveux	1 (1,0)
Maux de tête	1 (1,0)
Hypoesthésie	1 (1,0)
Paresthésie	1 (1,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	1 (1,0)
Rhinorrhées	1 (1,0)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	1 (1,0)
Prurit	1 (1,0)

Note : Les patients présentant plusieurs événements à l'intérieur d'une même Classe d'Organes Systémiques ne furent comptabilisés qu'une seule fois dans la classe d'organe systémique respective sous chaque événement.

NASO B12

Spray Nasal à la Méthylcobalamine 250 mcg/Spray

4.9 Surdosage

Aucun surdosage n'a été signalé avec ce médicament.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La vitamine B12 est indispensable pour la croissance, la reproduction cellulaire, l'hématopoïèse, et la synthèse de nucléoprotéines et de myélines. Les cellules caractérisées par une division rapide (notamment, les cellules épithéliales, la moelle osseuse, les cellules myéloïdes) ont le besoin le plus élevé en vitamine B12. La vitamine B12 peut être convertie en coenzyme B12 dans les tissus, et joue, en tant que tel, un rôle indispensable dans la conversion du méthylmalonate en succinate et dans la synthèse de méthionine dans

l'homocystéine, une réaction qui nécessite également du folate. En l'absence de coenzyme B12, le tétrahydrofolate ne peut être rétabli de sa forme de conservation inactive, le 5-méthyltétrahydrofolate, et l'on observe une carence fonctionnelle en folate. La vitamine B12 participe aussi à le maintien des groupes sulfhydryles (SH) sous la forme réduite requise par plusieurs systèmes enzymatiques activés SH. A travers ces réactions, la vitamine B12 participe au métabolisme des matières grasses et du carbohydrate ainsi qu'à la synthèse des protéines. La carence en vitamine B12 entraîne l'anémie mégaloblastique, des lésions GI et des troubles neurologiques qui débute par l'incapacité à produire la myéline et se poursuit par une dégénération progressive de l'axone et la tête nerveuse.

La méthylcobalamine est la forme coenzymatique métaboliquement active de la vitamine B12 présente dans l'organisme. Les autres formes de cobalamine peuvent être converties en méthylcobalamine, la forme requise pour la fonction enzymatique dépendante de la vitamine B12. La quantité de cobalamine détectée après administration d'une faible dose buvable de méthylcobalamine est similaire à celle observée après administration de cyanocobalamine; cependant un volume plus important de cobalamine s'accumule dans le tissu hépatique après administration de méthylcobalamine.

Le volume de méthylcobalamine excrété par voie urinaire chez l'homme est environ un tiers de celui d'une dose similaire de cyanocobalamine, ce qui indique que la quantité retenue dans le tissu est plus considérable. Ainsi, la méthylcobalamine est plus utilisée que la cyanocobalamine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Une dose de 500 mcg de Méthylcobalamine fut administrée par voie intranasale en une pulvérisation (250 mcg) de NASO B12 dans chacune des narines de 18 sujets sains à jeun présentant un niveau sérique moyen de vitamine B12 de base de 396,14 pg/ml. Le délai avant l'atteinte des concentrations sériques maximales de vitamine B12 (C_{max} = 19779,47 pg/ml) après administration de la dose était de 12 minutes. L'aire en dessous des courbes de concentration sérique de vitamine B12 et de temps, AUC_{0-t} et AUC_{0-inf} après administration était respectivement 123399,31 pg*hr/ml et 243363,97 pg*hr/m.

Paramètres pharmacocinétiques après administration d'une dose unique de 500 mcg de spray nasal de Méthylcobalamine (NASO B12):

$T_{max}(hr)^{\#}$	$C_{max}(pg/ml)^{\#}$	$AUC_{0-t}(pg*hr/ml)^{\#}$	$AUC_{0-inf}(pg*hr/ml)$
$0,20 \pm 0,06$	$19779,47 \pm 6726,28$	$123399,31 \pm 31342,86$	$243363,97 \pm 120348,80$

$\#$ Moyen $\pm$ S.D.

Distribution :

Dans le sang, le B12 s'attache à la transcobalamine-II, une protéine spécifique porteuse de bêta-globuline, est distribué et emmagasiné principalement dans le foie et la moelle osseuse.

Elimination :

Environ 3-8 mcg de vitamine B12 est sécrété quotidiennement dans le tube digestif par le biais de la bile. Chez les sujets présentant un facteur intrinsèque suffisant, la totalité de la vitamine à l'exception de 1 mcg

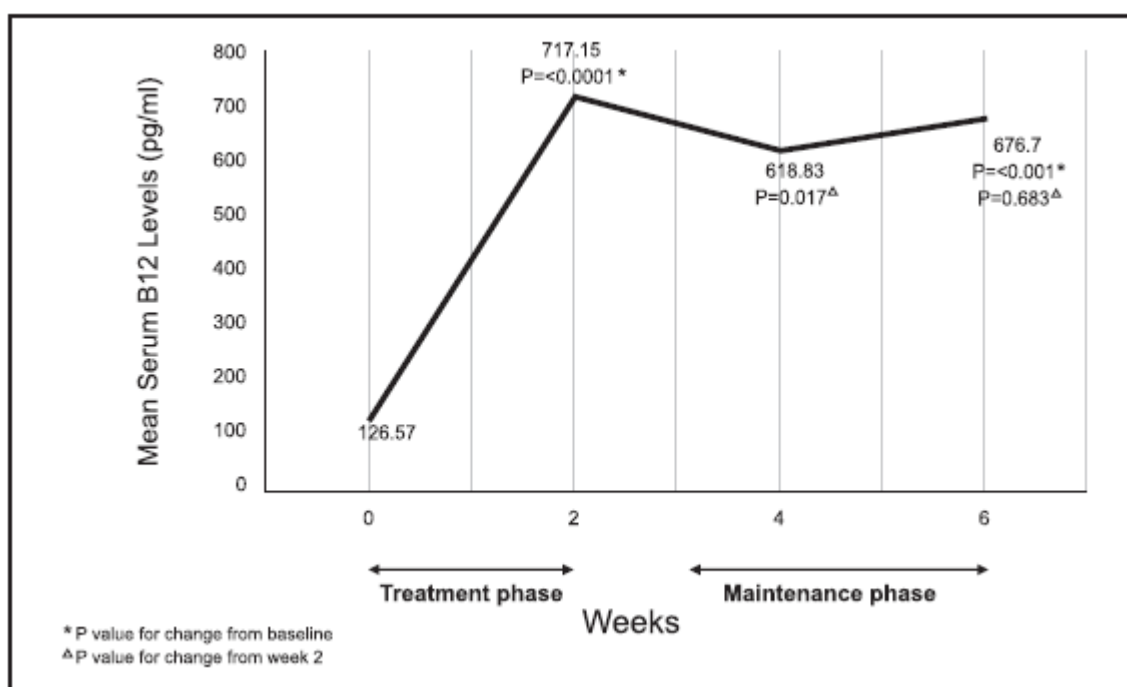
NASO B12

Spray Nasal à la Méthylcobalamine 250 mcg/Spray

est réabsorbée. Lorsque la vitamine B12 est administrée en doses qui saturent la capacité de liaison aux protéines plasmatiques et du foie, la portion de vitamine B12 non liée est rapidement éliminée dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

NASO B12 (Méthylcobalamine) fut administrée en pulvérisation intranasale à 103 patients présentant une carence en vitamine B12, en dose de 500mcg chaque deux jours pendant la première phase de l'essai, la phase de traitement pendant 2 semaines, avant de faire place à une phase de maintenance avec la même dose une fois par semaine pendant 4 semaines. La proportion de patients qui atteignirent le niveau sérique de vitamine au bout des 2 semaines de traitement était de 97,78% (88/90) et 95,06% (77/81) au bout de 6 semaines. Ainsi, il a été démontré que le spray nasal à la méthylcobalamine accroît considérablement de manière statistique les niveaux de vitamine B12 (>200 pg/mL) et entretient les mêmes proportions à la fin des six semaines de traitement. Le spray nasal était bien toléré et présenta un excellent profil d'innocuité et d'efficacité. Par conséquent, la formulation de spray NASO B12 a des effets bénéfiques dans le traitement et le maintien des niveaux sériques de vitamine B12 chez les patients souffrant de carence.



6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol, Glycofurol (Stabilisant -I), Chlorure De Benzalkonium, Glycocholate Sodique, Citrate De Sodium, Eau Purifiée, Acide Citrique Anhydre

EXCIPIENTS WITH NOTORIOUS EFFECT : Benzalkonium chloride.

6.2 Incompatibilités

Il n'existe aucun cas connu d'incompatibilité; cependant l'administration conjointe de NASO B12 avec d'autres sprays nasaux n'est pas recommandée.

6.3 Durée de conservation

24 mois à partir de la date de fabrication.

NASO B12

Spray Nasal à la Méthylcobalamine 250 mcg/Spray

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans sa boîte en position verticale à une température n'excédant pas 30°C. Ne pas conserver au congélateur.

La méthylcobalamine subit une dégradation au contact de la lumière. Par conséquent, il est nécessaire de réduire l'exposition du produit à la lumière en le remettant dans sa boîte après utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré muni d'un actionneur à pulvérisation nasale.

6.6 Précautions spéciales d'élimination et autres manipulations

Précautions particulières à prendre pendant l'utilisation du spray nasal NASO B12

- Si vous souffrez d'écoulement nasal ou de congestion nasale au moment de l'utilisation, le spray nasal peut ne pas produire les effets bénéfiques attendus; n'utilisez pas ce médicament avant disparition de ces symptômes.
- Gardez vous de tout repas chaud ou de toute boisson chaude au moins 1 heure avant et après utilisation.

Gardez vous d'utiliser d'autres traitements nasaux sans avis de votre médecin.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Troikaa Pharmaceuticals Ltd.

Troikaa House, Commerce House – 1, Satya Marg,

Bodakdev, Ahmedabad – 380 054, Gujarat, Inde

Tel: +91-79-26856242 / 43 / 44 / 45

Fax: +91-79-26856246

Email: regaffairs@troikaapharma.com

8 FABRICANT

Troikaa Pharmaceuticals Ltd.

Thol - 382 728, Gujarat, India

9 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

LISTE-I

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Décembre 2024