

MECOBALAMINA

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido Sublingual

Vitamina B12

1.000 mcg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO

Comprimido Sublingual de 1.000 microgramas (mcg).
Embalagem contendo 30 Comprimidos Sublinguais.

USO SUBLINGUAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido sublingual contém:

Vitamina B12 (mecobalamina)..... 1.000 mcg

Excipientes: estearato de magnésio, croscarmellose sódica, celulose microcristalina, xilitol, dióxido de silício, aroma de morango e manitol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Mecobalamina, mecobalamina 1.000 mcg, comprimidos sublinguais está indicado para a prevenção e tratamento da deficiência de vitamina B12 que, quando não tratada, poderá causar complicações neurológicas e hematológicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo retrospectivo conduzido por *Bensky* e colaboradores¹ comparou a eficácia de tratamentos à base de cobalamina (ou vitamina B12) 1.000 mcg na forma sublingual (SL) *versus* intramuscular (IM) na restauração dos níveis de vitamina B12 (VB12), por um período de quase 4 anos. Foram avaliados 4.281 indivíduos com níveis séricos de VB12 <200 ng/L, considerados como deficientes. Entretanto indivíduos entre 200 e 300 ng/L também foram incluídos, dado que nessa faixa limítrofe a deficiência é possível. A diferença média $\pm$ DP entre os níveis de séricos de VB12 antes e após o tratamento foi significativamente maior no grupo SL *versus* grupo de injeção IM (252 ± 223 vs. 218 ± 184 ng/L, $p < 0,001$). Os autores concluíram que os comprimidos SL foram eficientes no aumento de VB12 sérica dentro de um período relativamente curto de tempo, e que podem ser tão efetivos quanto a administração IM. Foi demonstrado que a administração sublingual de 1.000 mcg de cobalamina tem uma chance 1,8 vezes maior de normalização dos níveis séricos de VB12, quando comparado com a administração IM de 1.000 mcg e que essa chance é ainda maior (2,7 vezes) nos casos de pacientes com níveis séricos iniciais abaixo de 300 ng/mL.

Em outro estudo clínico randomizado conduzido por Strong AP e cols.² (2016), a eficácia de comprimidos de mecobalamina sublingual 1.000 mcg foi comparada à aplicação IM (hidroxicobalamina 1.000 mcg) em pacientes diabéticos ($n = 34$; sendo 19 para SL e 15, para IM) usando metformina e com níveis séricos VB12 considerados como deficientes e baixos (< 150 pmol/L; e entre 150 e 220 pmol/L, respectivamente) por um período de 3 meses. Após 3 meses, a média (DP) de vitamina B12 foi 372,1 ($\pm 103,3$) pmol/L no grupo SL, em comparação com 251,7 ($\pm 106,8$) pmol/L no grupo IM, diferença estimada de ANCOVA - 119,4 (IC 95% -191,2 a -47,6), $p = 0,002$. Após 6 meses, a VB12 sérica média (DP) foi de 258,8 ($\pm 58,7$) pmol/L no SL e 241,9 ($\pm 40,1$) pmol/L no grupo IM (ANCOVA estimativa de diferença -15,2 (95% CI - 50,3 a 19,8), $p = 0,38$). Os autores concluíram que a diminuição do nível sérico de VB12 em pacientes com diabetes tipo 2, que são tratados com metformina, pode ser corrigida por meio do tratamento com aplicações IM de hidroxicobalamina ou medicamentos sublinguais de mecobalamina.

Sanz-Cuesta *et al* (2020)³ compararam a eficácia da administração oral *versus* intramuscular (IM) de VB12 em pacientes ($n = 283$) com idade ≥ 65 anos e diagnosticados com deficiência dessa vitamina em estudo randomizado, multicêntrico de não inferioridade. O grupo IM ($n = 143$) recebeu 1.000 mcg de cobalamina em dias alternados nas semanas 1 a 2; 1.000 mcg/semana nas semanas 3 a 8; e 1.000 mcg/mês nas semanas

9 a 52. O grupo oral (n = 140) recebeu 1.000 mcg/dia nas semanas 1 a 8; 1.000 mcg/semana nas semanas 9 a 52. O objetivo primário foi a normalização da concentração sérica de VB12 (≥ 211 pg/mL) em 8, 26 e 52 semanas, com o critério de “não inferioridade” sendo considerado se a diferença entre os grupos fosse menor ou igual a 10%. O objetivo secundário incluiu sintomas, eventos adversos, adesão ao tratamento, qualidade de vida, preferências do paciente e satisfação. Na semana 8, a porcentagem de pacientes em cada braço que atingiu níveis normais de VB12 estava bem acima de 90%; as diferenças nessa porcentagem entre os grupos oral e IM foram -0,7% (133 de 135 vs 129 de 130, respectivamente; IC 95%; $p > 0,999$) na análise por protocolo (PPT) e 4,8% (133 de 140 vs 129 de 143; IC 95%; $p = 0,124$) por intenção de tratar (ITT). A qualidade de vida e os efeitos adversos foram comparáveis entre os grupos, com 83,4% dos pacientes preferindo a via oral. Dessa forma, os autores concluíram que a administração oral não foi menos eficaz do que a administração IM em 8 semanas.

Castelli MC e cols. (2011),⁴ em estudo aberto, randomizado, de grupos paralelos e multicêntrico, compararam o perfil de eficácia e segurança da VB12 oral versus a administração IM na restauração dos níveis séricos adequados de VB12 em pacientes com níveis < 350 pg/mL, por um período de 60 dias, com uma extensão de 30 dias. Os pacientes foram recrutados e designados para receber VB12 1.000 mcg oral, diariamente por 90 dias, ou VB12 IM 1.000 mcg, dias 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 e 90 do estudo. O desfecho primário de eficácia comparou a proporção de pacientes em cada braço de tratamento nos quais os níveis de VB12 foram normalizados (≥ 350 ng/mL) após 60 dias de tratamento. Já os desfechos secundários eram relacionados à comparação de eficácia entre a VB12 oral e IM em 90 dias de tratamento e a normalização dos níveis de séricos de VB12, ácido metilmalônico (MMA) e homocisteína, bem como avaliação da segurança. Quarenta e oito pacientes completaram o estudo (22 pacientes no grupo VB12 oral e 26 pacientes no grupo IM VB12). Após 60 dias de acompanhamento, todos os pacientes em ambos os tratamentos apresentaram níveis séricos de VB12 $\geq$ nível 350 pg/mL, que se mantiveram até o final do estudo. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto aos níveis séricos de VB12, homocisteína em 60 e 90 dias, e para os níveis de MMA até os 60 dias de acompanhamento, embora o grupo VB12 oral tenha apresentado menores níveis de MMA, um dos biomarcadores considerados “padrão ouro”, após 90 dias de tratamento ($P = 0,033$). Os pesquisadores atribuem essa diferença ao regime de VB12 oral diário, que manteve de maneira consistente os níveis de cobalamina, enquanto a administração IM de VB12 mensal pode ter gerado picos e vales nos níveis da vitamina. Os autores concluíram que ambas as formulações foram eficazes e bem toleradas em normalizar os níveis de VB12 em pacientes com bom estado geral, mas com deficiência subclínica dessa vitamina.

Didangelos e colaboradores⁵ investigaram o efeito da normalização dos níveis de VB12 com a administração de uma formulação oral de mecobalamina 1.000 mcg/dia, por um período de 1 ano. Esse estudo prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo foi conduzido com 90 pacientes com diabetes tipo 2 em uso metformina, por pelo menos 4 anos e portadores de neuropatia diabética (ND) periférica e autonômica. Esses foram randomizados para o grupo de tratamento ativo (n = 44) recebendo VB12 na forma de comprimido orodispersível (ODT), ou para o grupo controle (n = 46) recebendo placebo. Todos os pacientes tinham níveis de VB12 inferiores a 400 pmol/L. Ao final dos estudos, os níveis de VB12 aumentaram no grupo ativo de $232,0 \pm 71,8$ (na linha de base), para $776,7 \pm 242,3$ pmol/L no seguimento ($p < 0,0001$). Esses resultados não foram observados no grupo controle. Ademais foi verificada melhora dos parâmetros neurofisiológicos, além da função sudomotora, escore de dor e parâmetros de qualidade de vida (QoL) nos pacientes do grupo de tratamento com VB12 1.000 mcg em comprimidos orodispersíveis.

Referências Bibliográficas

1. Bensky MJ, Ayalon-Dangur I, Ayalon-Dangur R, et al. Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency. *Drug Deliv Transl Res.* 2019;9(3):625-630. doi:10.1007/s13346-018-00613-y
2. Parry Strong A, Haeusler S, Weatherall M, Krebs J. Sublingual vitamin B12 compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: A randomised trial. *N Z Med J.* 2016;129(1436):67-75.
3. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: A pragmatic,

- randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open*. 2020;10(8):1-11. doi:10.1136/bmjopen-2019-033687
4. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the Efficacy and Tolerability of a New Daily Oral Vitamin B12 Formulation and Intermittent Intramuscular Vitamin B12 in Normalizing Low Cobalamin Levels: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study. *Clin Ther*. 2011;33(3):358-371.e2. doi:10.1016/j.clinthera.2011.03.003
 5. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021;13(2):1-14. doi:10.3390/nu13020395

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

A vitamina B12 atua como cofator essencial para as enzimas L-metilmalonil-CoA mutase e metionina sintetase.

A L-metilmalonil-CoA mutase requer vitamina B12 para converter metilmalonil-CoA a succinil-CoA. A ausência deste cofator promove elevação dos níveis teciduais de metilmalonil-CoA e seu precursor, propionil-CoA. Como consequência, ácidos graxos não fisiológicos são sintetizados e incorporados aos lipídeos neuronais, efeito que pode originar uma mielina instável e consequente desmielinização.

Já a metionina sintetase promove a metilação da homocisteína à metionina, tendo o 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF) como doador de grupamento metil e a mecobalamina como cofator. A ausência de conversão da homocisteína em metionina pode ser, em parte, responsável pelas alterações neurológicas, já que a metionina sintetizada nesta reação é necessária para a produção de colina e fosfolípidos contendo colina, cuja deficiência desencadeia lesões no sistema nervoso, devido à síntese afetada de mielina neural. Outro problema consequente à interrupção da conversão de homocisteína em metionina é a deficiência de metabólitos cruciais para a síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), gerando prejuízo na síntese de DNA no processo de eritropoiese.

Farmacocinética

A dissolução do comprimido sublingual se dá de maneira rápida sob a língua, sendo a vitamina B12 absorvida diretamente na mucosa oral. Contudo, frações da vitamina B12, no momento de desintegração do comprimido sublingual, se ligam à HC imediatamente na saliva e, então, podem ser transportadas e absorvidas pelo trato gastrointestinal por difusão simples.

Os níveis sanguíneos da vitamina B12 tornam-se disponíveis tão cedo quanto 15 minutos após a administração e ainda são elevados 24 horas após a administração.

No plasma, a vitamina B12 se liga às transcobalaminas (TCs), formando um complexo que permite a sua internalização por células de diferentes tecidos.

A vitamina B12 é armazenada no fígado e excretada de forma majoritária na bile, embora parte da dose possa ser excretada na urina nas primeiras 8 horas; sofre extensa metabolização entero-hepática, quando administrada na forma oral. Sua meia-vida é de 6 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso pediátrico

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina B12 pode mascarar a deficiência de ácido fólico.

Gravidez

Os dados disponíveis sobre a vitamina B12 em mulheres grávidas são limitados para informar um risco associado ao medicamento, dado que não foram realizados estudos adequados e bem controlados em

mulheres grávidas. No entanto, a vitamina B12 é uma vitamina essencial e as necessidades são aumentadas durante a gravidez. Não foram realizados estudos de reprodução animal com vitamina B12. O risco estimado de defeitos congênitos importantes e aborto para a população indicada é desconhecido. De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação

A vitamina B12 pode ser excretado no leite materno, no entanto, a segurança do uso de vitamina B12 durante a lactação não é conhecida. Este medicamento não deve ser utilizado por lactantes sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Pediatria

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Geriatrics

Não se conhece problemas relacionados ao uso da vitamina B12 em idosos.

Insuficiência renal/ hepática

Recomenda-se determinação da concentração plasmática de vitamina B12 antes do tratamento e o ajuste de dose se constatada a necessidade pelo médico.

Contém xilitol (edulcorante).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos como antibióticos (penicilina, cefalexina, ciprofloxacina, sulfasalazina, aminoglicosídeos), metformina, óxido nítrico, inibidores da bomba de prótons, antagonistas de receptores H₂, colchicina, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (ibuprofeno, ácido aminossalicílico) diminuem a absorção de mecobalamina.

Algumas drogas como nitratos (nitroglicerina) e fluorouracil interagem com mecobalamina e seus efeitos colaterais podem ser exacerbados.

O cloranfenicol antagoniza a ação hematopoiética da mecobalamina.

Barbitúricos (fenobarbital), primidona, pirimetamina, ácido valpróico e hidantoína inibem a eficácia de mecobalamina.

O consumo de álcool neutraliza a ação da mecobalamina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha **Mecobalamina** em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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 do medicamento

Mecobalamina comprimido sublingual 1.000 mcg: comprimido branco a rosado, circular, biconvexo, liso com pontos avermelhados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso adulto

Uso sublingual.

Modo de usar

Colocar um comprimido de **Mecobalamina** (vitamina B12) 1.000 mcg abaixo da língua e permanecer com a boca fechada. Não engolir e não mastigar, até que ocorra a dissolução completa do medicamento.

Recomenda-se a utilização de até 2 comprimidos ao dia. Porém o ajuste de dose e a duração total do tratamento ficam à critério médico, conforme avaliação clínica e laboratorial individual.

• Pacientes com deficiência de Vitamina B12 causada por alterações na sua absorção:

Um a dois comprimidos sublinguais de **Mecobalamina** (vitamina B12) (1.000 a 2.000 mcg) ao dia até a remissão e restauração dos níveis séricos de vitamina B12, após 3 meses. Para manutenção, recomenda-se administrar um comprimido sublingual de **Mecobalamina** (vitamina B12) (1.000 mcg) ao dia.

• Pacientes com deficiência de Vitamina B12 causada por baixa ingestão dietética:

Um comprimido sublingual de **Mecobalamina** (vitamina B12) (1.000 mcg/dia) por um período de 3 a 4 meses até a restauração dos níveis séricos de vitamina B12.

• Acompanhamento e resposta ao tratamento

É recomendado dosar a vitamina B12 em 3 a 12 meses após o término do tratamento. A dosagem de vitamina B12 durante a terapia não é útil, pois ela aumenta com a reposição, independente da eficácia do tratamento. O monitoramento deve ser realizado por meio de resposta clínica e da solicitação de hemograma. A resposta hematológica é rápida, com aumento de reticulócitos em 5 dias e correção das alterações hematológicas, geralmente, em 4 a 6 semanas. A melhora dos sinais e sintomas neurológicos inicia-se em uma semana, mas pode demorar até 6 meses para resolução. Naqueles pacientes que não tiverem resposta clínica ou hematológica com 2 meses de tratamento, o nível de vitamina B12 pode ser mensurado em 1 mês, após o término da terapia proposta.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação incomum (ocorre entre $> 1/1.000$ e $\leq 1/100$ dos pacientes que utilizam este medicamento): Reações gastrointestinais como perda de apetite, náusea e vômitos.

Reação rara (ocorre entre $> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$ dos pacientes que utilizam este medicamento): *rash* cutâneo.

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

10. SUPERDOSE

Não se tem conhecimento de uso abusivo de **Mecobalamina**. No entanto, uma dose muito alta de mecobalamina pode causar coágulos sanguíneos, diarreia, parestesia, rinite, ataxia, prurido e reações alérgicas. Caso uma superdosagem seja observada, a eliminação se dá em grande parte por via urinária, devendo-se tomar medidas gerais sintomáticas e de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0974.0371

Registrado por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP

CEP: 06767-220

Produzido por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan 49 – Jandira - SP

CEP: 06610-015

Comercializado por:

Biolab Farma Genéricos Ltda

Pouso Alegre - MG

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
05/02/2026	----	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	Comprimidos sublinguais X 30
12/12/2024	1701592/24-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	Comprimidos sublinguais X 30
03/10/2024	1355374/24-3	10461 – MEDICAMENTO ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/05/2024	0718920/24-6	10504 – ESPECÍFICO – Modificação Pós-Registro - CLONE	23/09/2024	Versão inicial	VP/VPS	Comprimidos sublinguais X 30