

Dozemast[®]

MARJAN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA.

Comprimido Sublingual
Mecobalamina 1000 mcg

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

APRESENTAÇÃO

Cada comprimido sublingual de mecobalamina contém 1000 mcg. Embalagens com 10, 30, 60 e 90 comprimidos.

USO ADULTO

USO SUBLINGUAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido sublingual contém:

mecobalamina (Vitamina B₁₂).....1000 mcg

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, aroma de cereja, sucralose, dióxido silício (coloidal), lactose monoidratada, manitol, glicose monoidratada, crospovidona e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dozemast[®] pode ser utilizado no tratamento da deficiência de B₁₂ ocasionada por condições que provoquem má absorção digestiva, tais como pacientes que fazem uso de metformina. Juntamente com outros tratamentos associados, pode ser auxiliar no tratamento de hiperhomocisteinemia. Também 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

Um estudo conduzido por Parry-Strong e colaboradores comparou uma única aplicação intramuscular de 1 mg de hidroxicoalamina com 1000 mcg por dia de mecobalamina nas concentrações séricas de vitamina B₁₂ em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com metformina. Trinta e quatro pacientes com concentrações de vitamina B₁₂ abaixo de 220 pmol/L foram recrutados e randomizados para receber um dos dois tratamentos. O objetivo primário foi avaliar a concentração de vitamina B₁₂ após 3 meses. Dezenove pacientes utilizaram mecobalamina sublingual e 15 pacientes utilizaram a injeção intramuscular de hidroxicoalamina. Após 3 meses, a média e DP de vitamina B₁₂ foi de 372.1 (103.3) pmol/L para o grupo da metformina comparado a 251.7 (106.8) pmol/L no grupo de injeção intramuscular de hidroxicoalamina (p=0.002). Concluiu-se que a diminuição dos níveis séricos de vitamina B₁₂ em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com metformina pode ser corrigida através da mecobalamina sublingual ou injeções de hidroxicoalamina¹.

Um estudo Israelense de Bensky e colaboradores, publicado em 2019, teve por objetivo comparar a eficácia das vias de administração sublingual e intramuscular (IM) de vitamina B₁₂ (1.000 mcg) na restauração dos níveis séricos de B₁₂. Trata-se de uma análise retrospectiva dos dados dos prontuários informatizados da farmácia do Serviço de Saúde de Maccabi (MHS).

Os dados foram registrados para todos os pacientes com mais de 18 anos de idade que receberam prescrição B₁₂ de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2017. O principal desfecho foi a mudança nos níveis séricos de vitamina B₁₂ após o tratamento. No geral, houve 4.281 pacientes tratados com B₁₂. Destes, 830 (19,3%) pacientes foram tratados com injeções intramusculares (IM) de cobalamina e 3.451 (80,7%) com comprimidos sublinguais de cobalamina. A diferença média \pm DP entre os níveis séricos de B₁₂ antes e após a administração de cobalamina foi significativamente maior no grupo sublingual *vs.* grupo injeção IM (252 \pm 223 *vs.* 218 \pm 184 ng/L, $p < 0,001$). A administração de vitamina B₁₂ por via sublingual aumentou significativamente o odds ratio (OR) para um aumento dos níveis séricos de B₁₂, em comparação com o grupo injeção IM, OR 1,85, IC 95% 1,5–2,3, $p < 0,001$. Este é o maior estudo que documenta o tratamento com B₁₂ sublingual sendo suficiente e até superior à via IM. Os autores concluíram que a via sublingual supera os desafios das injeções intramusculares e que esta via deveria ser a primeira opção de escolha para pacientes com deficiência de vitamina B₁₂².

Um estudo de Castelli e colaboradores, publicado em 2011, comparou a eficácia e a segurança de vitamina B₁₂ oral com vitamina B₁₂ intramuscular (IM) em restaurar os níveis de concentrações de B₁₂ em pacientes com níveis séricos baixos de cobalamina (<350 pg/mL). Pacientes foram recrutados e randomizados para receber a B₁₂ oral (1.000 mcg ao dia por 90 dias) ou B₁₂ intramuscular (IM), 1.000 mcg nos dias 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 e 90. O objetivo primário foi comparar a proporção de pacientes entre os grupos que tiveram seus níveis normalizados de B₁₂ após 60 dias. Já os objetivos secundários foram comparar a eficácia das duas formulações após 90 dias e avaliar o tempo para a normalização dos níveis de B₁₂ e as alterações nos níveis dos biomarcadores, ácido metilmalônico e homocisteína. O estudo concluiu que tanto a formulação oral quanto a intramuscular foram efetivas em restaurar os níveis séricos de cobalamina em 100% dos pacientes. Ambas formulações foram bem toleradas na dose de 1.000 mcg³.

Um estudo de Sanz-Cuesta e colaboradores comparou a eficácia de duas formulações de vitamina B₁₂, oral *versus* intramuscular (IM), em pacientes ≥ 65 anos com deficiência de B₁₂. Foram randomizados 283 pacientes, sendo que 143 receberam 1.000 mcg de B₁₂ IM em dias alternados nas semanas 1-2, 1.000 mcg por semana nas semanas 3 a 8 e 1.000 mcg por mês nas semanas 9 a 52. Já no grupo de B₁₂ oral, 140 pacientes receberam 1.000 mcg por dia nas semanas 1-8, 1.000 mcg por semana nas semanas 9 a 52. Este estudo demonstrou que o uso oral não foi menos efetivo em restaurar os níveis de cobalamina do que o uso intramuscular⁴.

Um estudo randomizado, controlado, duplo-cego de Yazaki e colaboradores, publicado em 2006, comparou a eficácia das vias de administração sublingual *versus* oral de um complexo de vitaminas B na redução dos níveis séricos de homocisteína, durante um período de 42 dias. Foram incluídos 41 indivíduos saudáveis, com idades entre 50 e 80 anos, que apresentavam concentrações séricas de homocisteína acima de 11 μ mol/L. Os indivíduos foram randomizados e alocados em 2 grupos: sublingual (n=20) e oral (n=21). Os complexos de vitaminas B eram compostos por 1.000 mcg de mecobalamina, 400 mcg de ácido fólico e 5 mg de cloridrato de piridoxina. Para garantir o cegamento do estudo, o grupo sublingual recebeu 1 comprimido sublingual do complexo de vitaminas B + 1 comprimido oral de placebo. Já o grupo oral recebeu 1 comprimido oral do complexo de vitaminas B + 1 comprimido sublingual de placebo. Após o término de 6 semanas, foi observada uma redução estatisticamente significativa nos níveis séricos de homocisteína total em ambos os grupos. Não houve diferença significativa nas concentrações de homocisteína total entre os grupos antes ou após o tratamento, susbtanciando a ideia de

que as duas vias de administração do complexo de vitaminas B são eficazes para o tratamento de hiperhomocisteinemia em indivíduos de meia-idade e idosos⁵.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Parry-Strong A, Langdana F, 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 Jun 10;129(1436):67-75.
- 2- Bensky MJ, Ayalon-Dangur I, Ayalon-Dangur R, Naamany E, Gafter-Gvili A, Koren G, *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 Jun;9(3):625-630.
- 3- Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, *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 Mar;33(3):358-371.
- 4- Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, Martin-Fernandez J, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, *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 Aug 20;10(8):e033687.
- 5- Yazaki Y, Chow G, Mattie M. A single-center, double-blinded, randomized controlled study to evaluate the relative efficacy of sublingual and oral vitamin B-complex administration in reducing total serum homocysteine levels. *J Altern Complement Med.* 2006 Nov;12(9):881-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A mecobalamina é a forma ativa da vitamina B₁₂. Pode ser sintetizada da hidroxicobalamina pela adição de um grupo metil. É necessária para os processos celulares vitais incluindo metilação e síntese de DNA. A mecobalamina é um cofator no ciclo da metionina, na enzima metionina sintase, transferindo grupos metil para a regeneração da metionina a partir da homocisteína. A mecobalamina é a única forma capaz de cruzar a barreira hemato-encefálica sem sofrer redução.

A vitamina B₁₂ funciona com um doador de metil (metilação). Muitas funções bioquímicas se baseiam neste processo de metilação, tais como metabolismo energético, função nervosa e imune. Os doadores metil auxiliam a produção de diversas substâncias químicas cerebrais melhorais. Com o envelhecimento, a habilidade do organismo para esta metilação diminui, contribuindo para o processo de envelhecimento.

A mecobalamina atua na produção da mielina, que protege as fibras nervosas. Por causa da importância da mecobalamina na integridade do sistema nervoso, é também um nutriente importante para a visão, melhorando significativamente a acomodação visual. Além disso, auxilia na síntese lipídica neuronal, na regeneração dos axônios e possui uma atividade neuroprotetora, melhorando as doenças degenerativas e síndromes neuropáticas, bem como a neuropatia periférica. Outro uso bem estudado de mecobalamina tem relação com o sono, embora o mecanismo de ação exato ainda não esteja claro, sabe-se que a mecobalamina é necessária para a síntese da melatonina.

Antagoniza a neurotoxicidade glutamato-induzida e também possui efeitos analgésicos, aliviando a dor em neuropatias, neuralgias e dor lombar.

A mecobalamina é uma forma altamente biodisponível de vitamina B₁₂. A forma sublingual da mecobalamina oferece vantagens uma vez que se dissolve rapidamente sob a língua, sendo absorvida diretamente na corrente sanguínea. Os níveis

sanguíneos de vitamina B₁₂ tornam-se disponíveis tão cedo quanto 15 minutos após a administração e ainda são elevados 24 horas após a administração. Quando usado diariamente, esta forma mantém um nível suficiente de vitamina B₁₂.

A excreção da mecobalamina ocorre por via urinária. A excreção de mecobalamina pela urina é cerca de 1/3 em relação à excreção de cianocobalamina, indicando assim uma maior retenção de mecobalamina no organismo. Ou seja, comparado com a cianocobalamina, a mecobalamina é melhor absorvida e retida em quantidades mais elevadas dentro dos tecidos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. A suplementação com vitamina B₁₂ pode mascarar uma deficiência de folato.

Este medicamento é contraindicado para uso pediátrico

Gravidez

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta a categoria de risco C.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A Vitamina B₁₂ pode mascarar a deficiência de ácido fólico.

Gravidez

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta a categoria de risco C.

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

Lactação

Não é conhecida a segurança do uso de vitamina B₁₂ durante a lactação. Este medicamento não deve ser utilizado por lactantes sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Geriatrics (idosos)

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

Insuficiência renal/hepática

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As formulações contendo potássio de liberação lenta, bem como os aminosalicilatos, colestiramina, colchicina e neomicina podem reduzir a absorção da vitamina B₁₂ no trato gastrointestinal. O ácido ascórbico pode degradar a vitamina B₁₂.

Os antibióticos podem interferir nos ensaios microbiológicos para determinação das concentrações sérica e eritrocitária de vitamina B₁₂ no sangue, causando falsos resultados baixos.

Nitratos e fluorouracil interagem com mecobalamina aumentando os efeitos adversos.

Cloranfenicol antagoniza a ação hematopoiética da mecobalamina.

Fenobarbital, primidona, pirimetamina, ácido valpróico e hidantoína não devem ser utilizados com mecobalamina porque sua eficácia é inibida. Aminoglicosídeos, inibidores de próton, metformina e anticonvulsivantes interferem com a absorção e função da mecobalamina. A interação metformina-mecobalamina ocorre especialmente quando a mecobalamina é administrada por via oral.

O consumo de álcool com a mecobalamina atua contra sua ação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Dozemast[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Dozemast[®] 1000 mcg comprimidos sublinguais: comprimido circular, de coloração rosa e pontos brancos, superfície lisa.

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 sublingual.

Um comprimido sublingual ao dia.

Colocar um comprimido embaixo da língua e permanecer com a boca fechada, sem engolir e mastigar, até que ocorra a dissolução completa do medicamento.

A duração do tratamento fica a critério do médico.

Pode ser utilizado até 4 comprimidos ao dia. A dose somente deve ser aumentada sob orientação médica.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações gastrointestinais como anorexia, náusea, vômitos.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% 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 Dozemast[®], no entanto, caso ocorra, 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

Reg. M.S. nº: 1.0155.0248

Farmacêutica Responsável: Regina H. V. S. Marques

CRF-SP nº 6.394

Embalado por:

Droxtex Indústria, Comércio e Participações Ltda.

Rua Vigário Taques Bitencourt, 258 • Santo Amaro

São Paulo/SP • CEP 04755-060

Registrado por:

Marjan Indústria e Comércio Ltda.

Rua Gibraltar, 165 • Santo Amaro • São Paulo/SP

CEP 04755-070 • CNPJ nº 60.726.692/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800 055 45 45

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/04/2023.



Ref. Bula PA 408085

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

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
20/01/2020	0188347/20-0	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial no bulário eletrônico (bulas não entraram no bulário)	VP/VPS	10 e 30 comprimidos sublinguais
06/03/2020	0682528/20-1	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão no bulário eletrônico	VP/VPS	10 e 30 comprimidos sublinguais
04/11/2020	3862553/20-9	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação da via de administração; Alteração do 0800;	VP / VPS	10 e 30 comprimidos sublinguais
22/02/2021	NA	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão da apresentação de 90 comprimidos sublinguais	VPS / VPS	10, 30 e 90 comprimidos sublinguais
29/04/2022	NA	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão da comercialização apresentação de 60 comprimidos sublinguais	VPS / VPS	10, 30, 60 e 90 comprimidos sublinguais
XX/XX/XX NA	NA	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/09/2022	4742846/22-5	11362 - ESPECÍFICO comprovação de segurança e eficácia - RDC 242/2018	15/03/2023	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	10, 20, 30, 60 e 90 comprimidos sublinguais