

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APİKOBAL® 250 mg/250 mg/1 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: 250 mg B₁ vitamini (Tiamin hidroklorür), 250 mg B₆ vitamini (Piridoksin hidroklorür) ve 1 mg B₁₂ vitamini (Siyanokobalamin).

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı) (71.4 mg)

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

B₁, B₆, B₁₂ vitaminlerinin birlikte eksikliğinde veya eksikliği için risk faktörü bulunan hastalarda kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Yetişkinler için: Günde 1 film kaplı tablet

APİKOBAL®'in çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanımı ve güvenliliği bugüne kadar test edilmemiştir.

Ürün, genellikle bir ilâ birkaç hafta süreyle kullanılır. Bazı durumlarda, doktor, tedavi süresini birkaç ay daha uzatabilir.

Uygulama şekli:

Film-kaplı tabletler: oral yolla alınmalı ve sıvıyla beraber bütün olarak yutulmalıdırlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden renal veya hepatik yetmezlik bulunan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden, çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:

Özel bir doz önerisi verilmemiştir.

Diğer:

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden, gebelik ve laktasyon sırasında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

4.3 Kontrendikasyonlar

- İlacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Gebelik ve laktasyon,
- Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda,
- Renal veya hepatik yetmezlik.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Önerilen dozaj ve tedavi süresi aşılmamalıdır.

İçeriğinde yüksek dozda B₆ vitamini bulunmasından dolayı, doz aşımı ciddi nörotoksisiteye yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.9).

B₁₂ vitamini habisi tümörlerin büyümesini stimüle edebileceğinden, APIKOBAL[®] tümör hastalarına verilmemelidir.

B₆ vitamini, tedavi amacıyla verilen levodopanın metabolizmasını hızlandırır ve bu şekilde etkisini azaltır. Bu nedenle, levodopa ile tedavi edilen hastalarda B₆ vitamini, günlük ihtiyaç olan 2 mg dozun çok üstünde dozlarda kullanılmamalıdır. Hastaya eşzamanlı olarak periferik dekarboksilaz inhibitörü veya bir levodopa ve dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonu uygulandığında bu etkileşim ortaya çıkmaz.

Leber hastalığı olanlarda optik atrofi riskini artırabileceğinden vitamin B₁₂'nin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Ciddi megaloblastik anemisi olan hastalarda vitamin B₁₂ ile yoğun bir tedavi uygulandığında hipokalemi, trombositoz ve ani ölüm gelişebilir.

Eğer daha önceden doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı intoleransınız olduğu söylenmişse bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuzla temasa geçiniz.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**İlaç etkileşimleri****B₁ vitamini (tiamin):**

- Tiosemikarbazon ve 5-fluorourasil, tiaminin etkililiğini inhibe eder.
- Antiasitler tiamin emilimini inhibe ederler.

B₆ vitamini (piridoksin):

- Çeşitli ilaçlar piridoksinle etkileşime girerek daha düşük piridoksin seviyelerinin görülmesine yol açabilirler. Bu ilaçlar arasında şunlar bulunur:
- Sikloserin,
- Hidralazinler,
- İsoniazid,
- Desoksipiridoksin,
- D-penisilamin,
- Oral kontraseptifler,
- Alkol.

B₆ vitamini (Piridoksin hidroklorür) aşağıdaki ilaçların etkililiğini azaltabilir:

- L-Dopa,
- Altretamin,
- Fenobarbital,
- Fenitoin.

Amiodaron: Piridoksinin birlikte uygulanması, amiodaron tarafından tetiklenen fotosensitiviteyi kötüleştirir.

B₁₂ vitamini (siyanokobalamin):

İki haftadan uzun süre aşırı miktarda alkol alımı, aminosalisilatlar, kolşisin, özellikle aminoglikozidlerle kombinasyonu, histamin (H₂) reseptörü antagonistleri, metformin ve ilgili biguanidler, neomisin, kolestiramin, potasyum klorür, metildopa ve simetidin, oral kontraseptifler ve proton pompası inhibitörleri gastrointestinal kanaldan B₁₂ vitamini absorpsiyonunu azaltabilir; bu tedavileri alan hastalarda B₁₂ vitamini gereksinimi artar.

Yüksek ve devamlı folik asit dozları kanda B₁₂ vitamini konsantrasyonlarını düşürebilir. Askorbik asit, vitamin B₁₂'yi tüketebilir. Vitamin B₁₂'nin oral olarak alımından 1 saat sonra yüksek miktarda C vitamininden sakınmak gerekir.

Kloramfenikol ile tedavi edilen hastalar bu ilaca zayıf cevap verebilirler. Kloramfenikol, B₁₂ vitaminine verilen retikülosit yanıtını geciktirebilir veya kesebilir. Bu nedenle, bu kombinasyondan kaçınılamaması durumunda kan sayımları yakından izlenmelidir.

Laboratuvar testleri ile etkileşimler:

B₁ vitamini:

- Tiamin, Ehrlich reaktifi kullanılarak yapılan ürobilinojen tayininde yanlış pozitif sonuçların görülmesine neden olabilir.

- Yüksek tiamin dozları, serum teofilin konsantrasyonlarının spektrofotometrik tayinini engelleyebilir.

B₆ vitamini:

Ürobilinojen: Piridoksin, Ehrlich reaktifi ile nokta testinde yanlış pozitif sonuca neden olabilir.

Yukarıda listelenenler literatür verilerine dayanmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

APIKOBAL[®] ile etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde kullanım için kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde kullanım için kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Bugüne kadar, bu ürünün insanlarda üreme ile ilişkili advers etkilere yol açtığını gösteren hiç bir kanıt yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ürünün araba ve makine kullanma becerisi üzerine etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir bir etki gözlemlenmiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Listelenen istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Bu nedenle yukarıdaki sıklık sınıflandırması uygun değildir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaksi ve ateş.

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar (döküntü, kurdeşen, kaşıntı, solunum güçlüğü, göğüste sıkışma, yüzde, ağızda ve dudakta ya da dilde şişme) ve şok.

Astım sendromu, hafif ile orta şiddette cilt ve/veya solunum yollarını, gastrointestinal kanalı ve/veya kardiyovasküler sistemi etkileyen aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Semptomlar döküntü, ürtiker, kaşıntı, kurdeşen, ödem, yüz ödemi, eritem, ciltte kabarıklık, prurit, ciltte kızarma, alerjik kaynaklı ödem ve anjiyoödem, diyare, karın ağrısı, solunum zorluğu, taşikardi, çarpıntı, şok, tüm vucutta şişme hissi, cildin uyuşması veya karıncalanması, dispne, hipotoni ve/veya kardiy-respiratuvar distres şeklinde görülebilir.

Alerjik reaksiyon oluşması halinde tedavi durdurulmalıdır.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş dönmesi, baş ağrısı, periferik nöropati ve polinöropati, somnolans, parestezi.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Diyare, dispepsi, bulantı, kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Ürtiker ekzantem, eksantematöz döküntü, deri reaksiyonları ve anjiyoödem dahil alerjik reaksiyonlar.

Bilinmiyor: Fotosensitivite reaksiyonları, döküntü, eritem, prurit, ve büllöz dermatit, akne (yüksek dozda B₁₂ alınması akneye sebep olabilir).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Anormal idrar kokusu.

Araştırmalar

Bilinmiyor: Aspartat aminotransferazda artış, kan folat düzeylerinde azalma.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bu ürünün önerildiği şekliyle kullanılması halinde bir doz aşımına neden olabileceğine dair hiç bir kanıt yoktur.

B₆ vitamininin aşırı dozda alımı ile meydana gelebilen nöropati, en yaygın olarak B₆ vitamininin 200 mg ila 6000 mg/gün dozları arasında aylarca veya yıllarca kronik alımından sonra bildirilmiştir.

B₁ vitamini, uzun yıllar boyunca yüzlerce miligramlık dozlarda oral takviye olarak kullanımıyla kanıtlandığı üzere veya günlük 100 mg'lık tekrarlanan dozlar halinde intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulandıktan sonra bile, nadir alerjik reaksiyonlar dışında neredeyse hiç advers etkiye yol açmamaktadır.

Neredeyse hiç advers olay bildirilmemesi dikkate alındığında, ilgili beslenme uzmanları grubuna göre maksimum Tolere Edilebilir Üst Sınır (UL) belirleme ihtiyacı yoktur. Buna paralel olarak, B₁ vitaminin toksik dozu bilinmemektedir.

Genel kanıt B₁₂ vitamininin, uygulama şeklinden bağımsız olarak (oral, parenteral), neredeyse hiç toksik olmadığı şeklindedir. B₁₂ vitamini son derece yüksek oral (3000 mcg/gün) veya parenteral (1000 mcg/gün) alım seviyelerinde kullanıldığında da gözlemlenebilmiş advers etki bulunmamaktadır. Sonuç olarak, ilgili beslenme uzmanları grubunca B₁₂ vitamini için maksimum Tolere Edilebilir Üst Sınır (UL) belirlenmemiş ve buna paralel olarak, B₁₂ vitamini için de toksik doz tanımlanmamıştır.

Bir doz aşımı vakası durumunda ortaya çıkan semptomlar, bulantı, baş ağrısı, duyuşal ve/veya periferik nöropati, parestezi, somnolans, serum AST düzeyinde (SGOT) artış ve serum folik asit konsantrasyonlarında azalmadır. Bu etkiler ilaç kullanımının bırakılmasının ardından düzelir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vitamin B₆ ve/veya vitamin B₁₂ ile kombine vitamin B₁

ATC kodu: A11DB

APIKOBAL®'in içinde bulunan etkin maddeler hücresel enerji üretimi, protein ve nükleik asit metabolizmasında hayati öneme sahiptir.

B₁ vitamini:

B₁ vitamininin koenzimatik formu olan tiamin pirofosfat (TPP), iki temel metabolik reaksiyon tipinde rol oynar: α -ketoasitlerin (örneğin piruvat, α -ketoglutarat ve dallı-zincir keto asitleri) dekarboksilasyonu ve transketolasyon (örneğin heksoz ve pentoz fosfatları arasında). Dolayısıyla, B₁ vitamininin başlıca fizyolojik rolü, enerji sağlamak için glikozun yıkımındaki birkaç basamak için TPP'nin gerektiği karbohidrat metabolizmasındaki bir ko-enzim görevi görmesidir.

Bir ko-enzim olarak oynadığı metabolik rolün yanı sıra, B₁ vitamini, nörotransmitter fonksiyonunda ve sinir iletiminde de bir rol oynar.

B₁ vitamini, yüksek dozlarda ve özellikle B₆ ve B₁₂ vitaminleriyle kombinasyon halinde, nöral stimuli iletimini baskılar ve böylece bir analjezik etki gösterebilir.

B₁ vitamini eksikliğinin erken safhalarına, gözden kaçabilecek veya kolayca yanlış yorumlanabilecek, spesifik olmayan semptomlar eşlik edebilir. Klinik yetmezlik belirtilerine, anoreksi; kilo kaybı; apati, kısa-sürelili hafıza kaybı, konfüzyon ve irritabilite gibi mental değişimler; kas zayıflığı; kalp genişlemesi gibi kardiyovasküler etkiler dahildir.

Marjinal B₁ vitamini yetmezliğine sık sık eşlik eden ve takviye gerektiren durumlar, düzenli alkol tüketimi, yüksek karbohidrat alımları ve ağır fiziksel efordur.

Şiddetli B₁ vitamini yetmezliğinin fonksiyonel sonuçları kardiyak yetmezlik, kas zayıflığı ve periferik ve merkezi nöropatidir. Klinik beriberi (şiddetli B₁ vitamini yetmezliği) belirtileri yaşla beraber değişir. Yetişkinler, kuru (paralitik veya sinir), ıslak (kardiyak) veya serebral (Wernicke-Korsakoff sendromu) beriberi formları gösterebilirler. Bu rahatsızlıklar derhal B₁ vitaminiyle tedavi edilmelidirler. Endüstrileşmiş ülkelerde görülen şiddetli B₁ vitamini yetmezliği vakalarının sınırlı gıda tüketimiyle beraber yüksek alkol tüketimiyle ilişkili olması olasıdır. Bu gibi durumlarda, renal ve kardiyovasküler komplikasyonlar yaşamsal tehlike teşkil ederler.

B₆ vitamini:

Piridoksin hidroklorür B₆ vitaminidir. Çeşitli metabolik transformasyonların koenzimi olan piridoksal fosfata dönüştürülür. Piridoksin insan beslenmesi için çok önemlidir.

B₆ vitamini, aminotransferazlar, dekarboksilazlar, rasemazlar ve dehidratazların da dahil olduğu, amino asit ve protein metabolizmasında yer alan 100'den fazla enzim için bir koenzimdir. Hem biyosentezindeki ilk basamağı katalize eden δ -aminolevulinate sentaz için ve homosisteinden sisteine kadar transsülfürasyon yolağında rol oynayan sistationin β -sentaz ve sistationinaz enzimleri için bir koenzimdir. Vücuttaki toplam B₆ vitamininin birçoğu, fosforilaz kas bağında bulunur.

Amino asit yapım ve yıkım hızının yüksek olması, merkezi sinir sisteminin etkin ve verimli fonksiyon göstermesi için önemli bir parametredir; dolayısıyla yeterli ve uygun miktarda bir B₆ vitamini tedariki gerekir. Beyindeki biyojenik aminlerin ve nörotransmitterlerin sentezinde önemli bir rol oynar. Glutamik asidin GABA'ya (merkezi sinir sistemindeki inhibe edici bir nörotransmitter) dönüşümü için koenzim olarak B₆ vitamini gerekir. B₆ vitamini, ayrıca, tirozinin dopamin ve noradrenaline, triptofanın 5-hidroksitriptamine ve histidinin histamine dönüşümü için de gereklidir.

B₆ vitamini yetmezliğinin klasik klinik semptomları şunlardır:

Cilt ve mukozal lezyonlar, örneğin seboreik dermatit, glossit ve bukkal erozyonlar. Duyusal rahatsızlıklara, polinöropatlilere neden olan sinir dejenerasyonu ile beraber periferik nörit.

Elektroensefalografik anormalliklerle beraber serebral konvülsiyonlar.

Mikrositozla beraber hipokromik anemi.

Lenfosit çoğalması ve matürasyonunda, antikor üretimi ve T-hücresi faaliyetlerinde bozulma.

Depresyon ve konfüzyon.

Trombosit fonksiyonu ve pıhtılaşma mekanizmalarında bozulma.

Birçok ilaç piridoksin antagonistleri olarak işlev gösterdiği için B₆ vitamini eksikliğine yol açabilir. Bunlar arasında:

- Sikloserin, bir antibiyotik,
- Hidralazinler,
- İsoniazid, bir tüberkülostatik,
- Desoksipiridoksin, bir antimetabolit,
- D-penisilamin, bir bakır-bağlayıcı ajan,
- Oral kontraseptifler,
- Alkol.

B₆ vitamininde azalmaya neden olan diğer faktörler, astım, diyabet, renal bozukluklar, kalp hastalığı ve meme kanseri gibi hastalıklar ve patolojik rahatsızlıklardır. Bir dizi rahatsızlık, daha yüksek B₆ vitamini dozlarıyla tedavi edilir (premenstrual sendrom, karpal tünel sendromu, depresyonlar ve diyabetik nöropati).

30-100 mg/gün arasındaki konsantrasyonlarda bulunan B₆ vitamini, genellikle hamilelikte bulantı ve kusmanın birinci-sıra tedavisi olarak reçete edilir.

Uygun dozlarda uygulanan B₆ vitamini, hastaları, radyasyon tedavisinin yan etkilerine karşı da korur.

B₁₂ vitamini (kobalamin):

B₁₂ vitamini, iki enzim için bir kofaktördür: Metionin sentaz (tetrahidrofolik asit rejenerasyonu için önem teşkil eden bir reaksiyon) ve L-metilmalonil-CoA mutaz. Metionin sentaz, nihayetinde metionin ve tetrahidrofolat oluşan, metiltetrahidrofolattan homosisteine metil transferi için bir kofaktör olarak metilkobalamin gerektirir. L-Metilmalonil-CoA mutaz, bir izomerizasyon reaksiyonunda nihayetinde L-metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşmesi için adenosilkobalamin gerektirir. B₁₂ yetmezliğinde, B₁₂'ye bağlı metiltransferazın yavaşlamasının bir sonucu olarak serumda folat akümüle olabilir. Normal kan oluşumu ve nörolojik fonksiyon için uygun ve yeterli miktarda B₁₂ tedarik edilmesi önemlidir. B₁₂ vitamini, sinaptik boşluktaki katekolaminlerin, yani noradrenalin ve dopaminin yıkımında önemli bir rol oynayan katekol-O-metil transferaz için bir kofaktördür.

Yüksek B₁₂ vitamini dozlarının (B₁ ve B₆ vitaminleriyle kombinasyon halinde), bir analjezik etkisi vardır.

Klinik olarak gözlemlenebilir B₁₂ yetmezliğinin majör nedeni pernisiyöz anemidir. B₁₂'nin hematolojik etkileri, enerji ve egzersiz toleransında azalma, fatig, nefes darlığı ve palpasyonlar gibi yaygın görülen anemi semptomlarının kademeli bir başlangıcıyla bağlantılı cilt soğukluğudur. Aneminin altta yatan mekanizması, normal deoksiribonükleik asit (DNA) senteziyle bir enterferanstır. Hematolojik komplikasyonlar, B₁₂ takviyesi ile yapılan tedaviyle tamamen düzelirler.

Klinik olarak gözlemlenebilir B₁₂ yetmezliği bulunan kişilerin %75 - 90'ında nörolojik komplikasyonlar vardır ve vakaların sadece yaklaşık %25'i B₁₂ yetmezliğinin klinik belirtisi olabilir. Ekstremitelerde (alt ekstremitelerde daha fazla) görülen duyuşsal rahatsızlıklar (karıncalanma ve uyuşma) nörolojik belirtilere dahildir. Titreşim ve pozisyon duyuları özellikle etkilenir. Yürüme anormalliklerinin de dahil olduğu motor bozukluklar ortaya çıkar. Duygu durumu değişimlerinin de dahil olduğu veya olmadığı, konsantrasyon kaybından hafıza kaybına, dezoryantasyona ve açık demansa kadar değişen kognitif değişimler gerçekleşebilir. Ayrıca, görme bozuklukları, insomnia, impotans, bağırsak ve mesane kontrolünde bozulma görülebilir. Nörolojik belirtilerin progresyonu değişkenlik göstermekle birlikte genellikle kademeli olarak ortaya çıkar. Nörolojik komplikasyonların tedaviden sonra düzeliş düzelmeleri bu komplikasyonların mevcut bulunma sürelerine bağlıdır.

B₁, B₆ ve B₁₂ vitaminlerinin farmakolojik dozlardaki bileşiminden oluşan APIKOBAL® film kaplı tablet, antijik, antinevritik, detoksifiye edici ve antianemik özellikler gösterir. Doğada da bir arada bulunan bu vitaminler, başta sinir sistemi hücreleri olmak üzere, hücrelerin metabolizması üzerindeki fonksiyonları bakımından birbirlerini tamamlarlar. Sonuç olarak APIKOBAL®, söz konusu vitaminlerin tek tek kullanılması ile sağlanacak etkinin çok üstünde bir etki gösterir.

Özet olarak: B₁ vitamini, doğru karbonhidrat metabolizması için esastır ve alfa keto asitlerin dekarboksilasyonunda önemli bir rol oynar. Bir koenzim olarak metabolik görevinin yanı sıra, B₁ vitamini nörotransmitter işlevde ve sinir iletiminde de rol oynar. Sinir sistemi ve kalp, B₁ vitamini eksikliğinin etkilerine karşı özellikle duyarlıdır. Sonuç olarak, tiamin eksikliğinin en şiddetli şekilleri olan Wernicke Ensefalopatisi, Korsakoff Psikozu ve Beriberi baskın olarak bu sistemleri etkiler.

B₆ vitamini (piridoksin ve ilgili bileşikler), amino asitler, glikojen ve lipidlerin metabolizmasında ve hem nükleik asitlerin sentezinde koenzim olarak görev yapar.

Klasik B₆ vitamini eksikliği semptomları ciltte ve mukozal lezyonlar (örn. seboreik dermatit), mikrositik anemi, serebral konvülsiyonlar, depresyon ve konfüzyondur.

B₁₂ vitamini, homosisteini metiyonine dönüştüren önemli bir metil transferi için ve Lmetimalonil-CoA'yı süksinil-CoA'ya dönüştüren ayrı bir reaksiyon için koenzim olarak görev yapar. Yeterli B₁₂ takviyesi normal kan oluşumu ve nörolojik fonksiyon açısından esastır.

Klinik olarak gözlemlenebilir B₁₂ eksikliğinin temel nedeni pernisiyöz anemidir. B₁₂ eksikliğinin hematolojik etkileri, yaygın anemi semptomunun aşamalı olarak başlangıcı ile ilişkili cilt solgunluğunu kapsar. Nörolojik komplikasyonlar, klinik olarak gözlemlenebilir B₁₂ eksikliği bulunan bireylerde yaygındır ve ekstremitelerde duyu bozuklukları içerir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

B₁ vitamini (tiamin):

Emilim:

Tiamin, oral uygulamayı takiben gastrointestinal kanaldan iyi emilir, ancak yüksek dozlarda emilim sınırlıdır. Absorpsiyonuna 2 farklı mekanizma aracılık eder. Düşük fizyolojik konsantrasyonlarda (< 2 mcm) taşıyıcı (carrier) aracılı taşıma yoluyla ve daha yüksek konsantrasyonlarda pasif difüzyon yoluyla absorbe edilir. Absorpsiyonu genellikle yüksektir, ancak insanlardaki intestinal absorpsiyon hızı sınırlıdır.

B₁ vitamini ihtiyacı, karbohidratların alımıyla doğrudan ilişkilidir: 1.000 kalori başına 0,5 mg. Yüksek kalorili ve özellikle yüksek karbohidratlı besin alımı, orantılı olarak tiamin gereksinimini artırır.

Dağılım:

B₁ vitamini vücut dokusuna geniş olarak yayılır ve anne sütünde görülür. Hücre içerisinde tiamin çoğunlukla difosfat olarak bulunur. Yetişkin insanlardaki toplam ortalama B₁ vitamini miktarı yaklaşık 30 mg'dır. En yüksek içeriğe sahip organ genellikle kalptir (100 g başına 0,28-0,79 mg); bunu böbrek (0,24-0,58), karaciğer (0,20-0,76) ve beyin (0,14-0,44) izler. Omurilik ve beyindeki B₁ vitamini seviyesi periferik sinirlerdekinin yaklaşık iki katıdır. Tam kan B₁ vitamini, 5 - 12 mcg/100 mL aralığında değişir; %90'ı kırmızı kan hücreleri ve lökositlerde bulunur. Lökositlerde bulunan konsantrasyon, kırmızı kan hücrelerinde bulunan konsantrasyondan 10 kat daha fazladır. B₁ vitamininin vücuttaki yapım ve yıkım hızı nispeten daha yüksektir ve hiçbir zaman dokularda yüksek miktarda depolanmaz. Dolayısıyla sürekli tedarik edilmesi gerekir. Yetersiz alım, biyokimyasal ve ardından klinik yetmezlik belirtilerine neden olabilir. B₁ vitamini alımı 100 g vücut ağırlığı başına yaklaşık 60 mcg olduğunda (veya 70 kg başına 42 mg) ve toplam vücut B₁ vitamini 2 mcg/g'ye geldiğinde (veya 70 kg başına 140 mg), dokuların birçoğunda bir plato düzeyine ulaşılır.

Kan-beyin bariyeri dahilinde gerçekleşen B₁ vitamini aktarımında, iki farklı mekanizma daha rol oynar. Ancak kan-beyin bariyerindeki doyurulabilir mekanizma, bağırsakta görülen enerjiye-bağlı mekanizmadan ve membrana-bağlı fosfatazlara dayalı olan ve serebral korteks hücrelerinde görülen aktif taşıma sisteminden farklıdır. Tiamin pirofosfat (TPP)'ın immunohistokimyasal dağılımı sinir iletiminde rol oynadığını göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Oral (veya parenteral) tiamin, dokularda, hızla disfosfata ve daha az miktarda trifosfat esterlerine dönüşür. Doku ihtiyaçlarını, bağlanma ve saklama kapasitesini aşan B₁ vitaminin tümü idrarda hızla atılır. Sıçanlarda, tiaminin 10 mcg/100 mg vücut ağırlığı (veya 70 kg başına

7 mg) parenteral alımının, olması gereken normal doku seviyelerinden daha az miktarda olsa da, büyüme için yeterli olduğu kanıtlanmıştır. Sinirlerin stimülasyonu, tri ve difosfatazlardaki eşzamanlı bir düşüşle birlikte tiamin veya monofosfat salıverilmesine neden olur.

Eliminasyon:

Tiamin vücutta kayda değer miktarda depolanmaz, vücudun gereksiniminden fazlası değişmemiş tiamin veya metabolitler olarak idrarla atılır. İnsanlarda, 2,5 mg'dan daha yüksek oral dozlar uygulandığında, üriner B₁ vitamini atılımında küçük bir artış olur. Vücuttaki B₁ vitamini yarı-ömrü 10-20 gündür. Serbest B₁ vitamini ve az miktarda tiamin difosfat, tiokrom ve tiamin disülfite ek olarak, sıçan ve insanların idrarında yaklaşık 20 veya daha fazla B₁ vitamini metaboliti rapor edilmiştir, ancak bunlardan sadece altı tanesi gerçekten belirlenip tanımlanabilmiştir. Metabolitlerin atılan B₁ vitaminine kıyasla oranı, B₁ vitamini alımının düşmesiyle birlikte artar.

B₆ vitamini (piridoksin):

Emilim:

Piridoksin hidroklorür, gastrointestinal kanaldan emilir ve piridoksal fosfat ile piridoksamin fosfat aktif formlarına dönüştürülür. B₆ vitamininin çeşitli diyet formları, başta jejunum ve ileumda (bağırsak) olmak üzere, pasif difüzyona bağlı fosforilasyon aracılığıyla intestinal mukoza hücrelerince absorbe edilir

Dağılım:

Piridoksin hidroklorür, plasenta bariyerini geçer ve anne sütünde görülür. B₆ formları, karaciğer, eritrositler ve diğer dokularda piridoksal fosfat (PLP) ve piridoksamin fosfata (PMP) dönüşürler. Bu bileşikler, hayvan dokularında dağılırlar, ancak hiçbir depo edilmez. Glikojeni glikoz-1-fosfata dönüştüren enzim olan fosforilazda, vücut B₆ vitamininin büyük bir kısmı bulunur. Vücutta bulunan B₆ vitamininin yaklaşık yarısı, iskelet kasının fosforilazını yansıtabilir. PLP, plazmada bir PLP-albümin kompleksi olarak ve eritrositlerde hemoglobinle bağlantılı olarak bulunabilir. Eritrositteki PL konsantrasyonu, plazmada bulunan konsantrasyonun 4-5 katı kadar fazladır.

Biyotransformasyon:

PLP ve PMP, özellikle, transaminasyon reaksiyonlarında koenzimler olarak işlev gösterirler; özellikle PLP, aminoasitlerin sentezi veya katabolizmasında rol oynayan birçok enzim için bir kofaktör olarak hareket eder. PLP, ayrıca, A-amino asitlerin dekarboksilasyonu ve rasemizasyonunda, amino asitlerin diğer metabolik transformasyonlarında ve lipid ve nükleik asitlerin metabolizmasında da rol oynar. Ayrıca, glikojen fosforilaz için temel koenzimdir. Hemin bir öncülü olan δ -aminolevulinik asidin sentezi için de piridoksal fosfat gerekir.

Eliminasyon:

Normalde, majör atılım ürünü 4-piridoksik asittir; bu da idrardaki B₆ bileşiklerinin yaklaşık yarısına tekabül eder. B₆ vitamininin daha yüksek dozlarıyla, diğer B₆ vitamini formlarının oranı da artar. Çok yüksek piridoksin dozlarında, dozun büyük bir kısmı, değişmemiş olarak

idrar ile atılır. B₆, muhtemelen, feçeste de sınırlı miktarda atılır, ancak bağırsaktaki mikrobik B₆ sentezinden dolayı miktarının tayin edilmesi zordur.

B₁₂ vitamini (kobalamin):

Emilim:

Kobalaminlerin bağırsaktan emilimi, glikoprotein iç faktörüne bağlıdır. Yukarıda da değinilmiş olduğu gibi, B₁₂ vitamini ve kobalamin terimleri, yüksek miktarda kobalt içeren bileşiklerden (korrinoidler) oluşan bir grubun üyelerinin tümüne atıf yapar. Korrinoidler, insan metabolizmasında aktif olan iki kobalamin koenzimine dönüşebilirler. Siyanokobalamin, piyasada mevcut bulunan B₁₂ vitamini formudur.

Kobalaminler, aktif mekanizma (protein aracılı) ve difüzyon tipi mekanizma olmak üzere iki farklı mekanizma ile absorbe edilebilir. B₁₂ vitamininin küçük miktarları intakt bir mide, intrinsik faktör (gıda ile stimüle edildikten sonra mide pariyetal hücrelerinden salgılanan bir glikoprotein), pankreatik yeterlilik ve normal fonksiyona sahip terminal ileuma gereksinimi olan aktif proses aracılığıyla absorbe olur. Midede, gıdaya bağlı B₁₂, asit ve pepsin karşısında proteinlerden ayrılarak dağılır. Daha sonra, serbest kalan B₁₂, tükürük bezleri ve gastrik mukoza aracılığıyla salgılanan R proteinlerine (haptokorrinler) bağlanır. İnce bağırsakta, pankreatik proteazlar R proteinlerini kısmen bozundurlar ve serbest kalan B₁₂ intrinsik faktöre bağlanır. Ortaya çıkan intrinsik faktör ve B₁₂ kompleksi, ileal mukozada spesifik reseptörlere bağlanır; kompleksin internalizasyonundan sonra, B₁₂ enterosite girer. Yaklaşık 3 ilâ 4 saat sonra, B₁₂ dolaşıma dahil olur. 10 mcg'ye kadar olan doz seviyelerinde, bu mekanizmanın etkinliği yaklaşık %50'dir. 10 mcg'den yüksek doz seviyelerinde, emiliminin verim ve etkinliği düşer. İkinci absorpsiyon mekanizması çok düşük bir hızda difüzyon yoluyla gerçekleşir ve yaklaşık %1'e tekabül eden bir verim ve etkinlik gösterir ve sadece 100 mcg seviyesini aşan oral dozlarda kantitatif olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç alınmasını sağlar.

İntrinsik faktörde bir yetmezlik varsa (pernisiyöz anemideki durum), B₁₂ malabsorpsiyonu ortaya çıkar; bu rahatsızlık tedavi edilmezse, potansiyel olarak düzeltilemez nörolojik hasar ve yaşamsal tehlike teşkil eden anemi ortaya çıkar.

Dağılım:

Kobalaminler, transkobalaminler olarak bilinen proteine bağlanmak için kana hızlı bir şekilde taşınır. Kobalaminler karaciğerde depolanır ve safradan atılır. Plasentayı geçtikleri bilinmektedir. Plazma ve dokudaki predominant formları metilkobalamin, adenzilkobalamin ve hidrokskobalaminidir. Metilkobalamin, toplam plazma kobalaminin %60 - %80'nini oluşturur. Normal insanlarda kobalaminler, esas olarak, ortalama miktarın 1,5 mg olduğu karaciğerde bulunurlar. Böbrekler, kalp, dalak ve beynin her biri yaklaşık 20-30 mcg içerir. Yetişkin insanlar için hesaplanan toplam vücut içeriğine ilişkin ortalama değerler 2 - 5 mg'dır. Hipofiz bezi, organlar/dokular arasında en yüksek gram başına konsantrasyon miktarına sahip dokudur. Adenzilkobalamin, hücresel dokuların tümü arasında majör kobalaminidir, karaciğerde yaklaşık %60 - 70 ve diğer organlarda yaklaşık %50 oranına tekabül eder.

Biyotransformasyon:

B₁₂ vitamini, intestinal mukozadan geçerken, vitamini hücrelere ulaştıran plazma taşıyıcı proteini transkobalamin II'ye aktarılır. Kobamid koenzimlerinin rol oynadıkları spesifik biyokimyasal reaksiyonlar iki tiptir: (1) kobalt atomuna kovalent bağlı olan 5-deoksiadenozin içerenler (adenozilkobalamin) ve (2) merkezi kobalt atomuna bağlı bir metil grubu bulunanlar (metilkobalamin). Koenzim metilkobalamin, bir folik asit kofaktöründen homosisteine bir transmetilasyon katalize eder ve metionin oluşturur. Bu reaksiyon, nükleik asit sentezi için önemli olan diğer tek karbon transferi reaksiyonları için metillenmemiş folat kofaktörünün serbest kalmasını sağlar. Diğer kobalamin koenzimi deoksiadenozilkobalamin, belirli aminoasitler ve tek-zincirli yağ asitlerinin bozunmasına ilişkin yolaktaki bir reaksiyon olan, metilmalonil-koenzim A'nın süksinil-koenzimi A'ya dönüşümünü katalize eder.

B₁₂ vitamini yetmezliği, makrositik, megaloblastik anemiye, omurilik, beyin, optik ve periferik sinirlerin demyelinasyonu kaynaklı nörolojik semptomlara ve diğer daha az spesifik semptomlara (örneğin dil ağrısı, güçsüzlük) neden olur. Aneminin bulunmadığı durumlarda ve özellikle yaşlılarda, B₁₂ vitamini yetmezliği nöropsikiyatrik belirtilere yol açar.

Eliminasyon:

Üriner, biliyer ve fekal yollar, temel atılım yollarıdır. Üriner atılım için sadece bağlanmamış plazma kobalaminini mevcuttur ve dolayısıyla serbest kobalaminin glomerüler filtrasyonu aracılığıyla gerçekleşen üriner atılım minimum düzeyde seyrederek: Gün başına 0,25 µg'ye kadar olan seviyelerde değişen oranlarda. Günde yaklaşık 0,5-5 mcg kobalamin, temelde safra olmak üzere sindirim sistemine salgılanır; en az %65 - 75'i, intrinsik faktör mekanizması yoluyla ileumda tekrar absorbe olur. Safra ve diğer intestinal sekresyon kanallarında gerçekleşen B₁₂ vitamininin enterohepatik dolaşımı, intrinsik faktör aktivitesindeki yetersizlikten dolayı pernisiyöz anemi bulunması halinde gerçekleşmez. Vücuttaki toplam kayıp, gün başına 2 - 5 mcg arasında değişir. Dolayısıyla, günlük B₁₂ vitamini kaybı, toplam boyuttan bağımsız olarak, vücut havuzunun yaklaşık %0,1'ine tekabül eder (%0,05 - 0,2 aralığında).

Özet olarak: B₁ vitamini, bir taşıyıcı aracılı taşınım ile gastrointestinal kanaldan ve daha yüksek konsantrasyonlarda pasif difüzyon yoluyla iyi bir şekilde emilir. B₁ vitamini vücut dokularında yaygın olarak dağılır. B₁ vitamininin plazma yarılanma ömrü 24 saattir ve vücutta büyük ölçüde depolanmaz. Mideye alınan aşırı tiamin, serbest vitamin veya metabolitleri halinde idrar yoluyla atılır.

B₆ vitamini, gastrointestinal kanalda iyi bir şekilde absorbe edilir. B₆ vitamini bütün vücut dokularında yaygın olarak dağılır. B₆ vitamini emilir emilmez etkin koenzim hali olan piridoksal 5-fosfata dönüştürülür. Kas, piridoksal 5-fosfat için başlıca depolama yeridir. B₆ vitamininin başlıca vücut dışkısı, idrardaki B₆ vitamini bileşiklerinin yaklaşık olarak yarısını oluşturan 4-piridoksik asittir.

B₁₂ vitamini bir etkin (protein aracılı) ve bir difüzyon tipi mekanizma aracılığıyla emilir. Az miktarda B₁₂ vitamini, sağlıklı mide, intrinsik faktör, pankreas yeterliliği ve normal bir şekilde işlev gören terminal ileum gerektiren aktif proses aracılığıyla emilir. B₁₂ vitamini vücut

dokularında yaygın bir şekilde dağıtılır. İdrar yolu, safra yolu ve fekal yol başlıca atılım yollarıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Bu ürünle yapılmış spesifik bir çalışma yoktur, münferit bileşenlerinin prelinik güvenliliği, geniş ölçüde belgelenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Jelatin (sığır kaynaklı)

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Magnezyum stearat

Metakrilik asit /etil akrilat (1:1) kopolimer

Talk

Trietil sitrat

Titanyum dioksit

FD&C mavi no.2 indigotin alüminyum lak

Karmin

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 50, 60 ve 90 film kaplı tabletlik blister ambalajlarda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.

Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No: 16

34382 Şişli- İSTANBUL Tel: 0212 220 64 00

Faks: 0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

117/40

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.1973

Ruhsat yenileme tarihi: 01.12.2007

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

-