

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APIKOBAL® PLUS 250/250/1/300 mg enterik kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Her enterik kaplı tablet 250 mg B<sub>1</sub> vitamini, 250 mg B<sub>6</sub> vitamini, 1 mg B<sub>12</sub> vitamini ve 300 mg alfa-lipoik asit içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı).....71.4 mg  
Sodyum bikarbonat.....0.3 mg  
Sodyum lauril sülfat.....0.125 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Enterik kaplı tablet.

Pembe renkli, oblong, bikonveks enterik kaplı tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Klinik veya subklinik B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> vitaminlerinin birlikte eksikliğinin veya eksikliği için risk faktörünün bulunduğu periferik (sensomotor) diyabetik polinöropatili hastaların tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Profilaksi için günde 1 defa 1 enterik kaplı tablet, tedavi için günde 2-4 enterik kaplı tablettir. Semptomlar hafifleyince doz azaltılabilir.

##### Uygulama şekli:

APIKOBAL® PLUS çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile mide boşken yutulmalıdır. Gıdalarla birlikte alınımı alfa-lipoik asit emilimini azaltabilir. Bu nedenle, özellikle gastrik boşalma süresi uzamış hastalarda APIKOBAL® PLUS kahvaltudan yarım saat önce alınmalıdır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden renal veya hepatik yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir (4.3 bölümüne bakınız).

**Pediyatrik popülasyon:** Çocuklarda ve adölesanlarda kullanımına ait yeterli klinik deneyim olmadığından, APIKOBAL® PLUS çocuklarda ve adölesanlarda kullanılmamalıdır. (4.3 bölümüne bakınız).

**Geriatrik popülasyon:** Özel bir doz önerisi verilmemiştir.

**Diğer:** Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden, hamilelikte ve laktasyon sırasında kontrendikedir (4.3 bölümüne bakınız).

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

- İlacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda APIKOBAL® PLUS kullanımı kontrendikedir.
- Hamilelik ve laktasyon
- Yeterli klinik deneyim olmadığından, çocuklarda ve adölesanlarda
- Renal veya hepatik yetmezliği bulunan hastalar.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yüksek düzeyde B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin hidroklorür) içermesinden dolayı ürün, daha yüksek doz seviyelerinde ya da önerilenden daha uzun bir süre boyunca alınmamalıdır. B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin hidroklorür) önerildiği gibi alınmadığı takdirde (doz aşımı tehlikesi, “Doz aşımı” bölümüne bakınız), ciddi nörotoksisite görülebilir.

B<sub>6</sub> vitamini, tedavi amacıyla verilen levodopanın yıkımını hızlandırır ve onun etkisini azaltır. Bu nedenle levodopa ile tedavi edilen hastalarda B<sub>6</sub> vitamini, günlük ihtiyaç olan 2 mg dozun birkaç katı üzerinde kullanılmamalıdır. Hastaya periferik dekarboksilaz inhibitörü veya levodopa ve periferik dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonu uygulandığında bu etkileşim söz konusu değildir.

Leber hastalığı olanlarda optik atrofi riskini arttırabileceğinden vitamin B<sub>12</sub>'nin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Ciddi megaloblastik anemisi olan hastalarda vitamin B<sub>12</sub> ile yoğun bir tedavi uygulandığında hipokalemi, trombositoz ve ani ölüm gelişebilir.

Vitamin B<sub>12</sub> konsantrasyonunun azalması ya da maksimum doz alımı ile konsantrasyonda anormal düşüş olması durumunda, 3 aydan daha uzun süre yetersiz tedavi alınırsa geri dönüşümsüz nörolojik hasar meydana getirebilir.

Folat eksikliği gösterilmemiştir ancak, terapötik cevabı gölgeleyebilir.

İçeriğindeki alfa-lipoik asit nedeniyle APIKOBAL® PLUS uygulaması sonrasında klinik önemi olmayan anormal idrar kokusu gözlenebilir.

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

Bu tıbbi ürün her enterik kaplı tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez". Bu miktar, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için bir risk oluşturmaz.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### **B<sub>1</sub> vitamini (tiamin):**

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

Laboratuvar testi enterferansları

- Tiamin, Ehrlich reaktifi kullanılarak yapılan ürobilinojen tayininde yanlış pozitif sonuçların görülmesine neden olabilir.
- Yüksek tiamin dozları, serum teofilin konsantrasyonlarının spektrofotometrik tayinini engelleyebilir.

##### **B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin):**

Çeşitli ilaçlar piridoksinle etkileşime geçerler ve daha düşük piridoksin seviyelerinin görülmesine yol açabilirler. Bu ilaçlar arasında şunlar bulunur:

- Sikloserin
- Hidralazinler
- İsoniazid
- Desoksipiridoksin
- D-penisilamin
- Oral kontraseptifler
- Alkol

Yüksek dozda alınan B<sub>6</sub> vitamini levodopanın etkisini önlemektedir (Uyarılar/Önlemler bölümüne bakınız).

##### **B<sub>12</sub> vitamini:**

Aşırı miktarda iki haftadan uzun süre alkol alımı, aminosalisilatlar, kolşisin, özellikle aminoglikozidlerle kombinasyonu, histamin (H<sub>2</sub>) reseptörü antagonistleri, metformin ve ilgili biguanidler, oral kontraseptifler ve proton pompası inhibitörleri gastrointestinal kanaldan B<sub>12</sub> vitamini absorpsiyonunu azaltabilir; bu tedavileri alan hastalarda B<sub>12</sub> vitamini gereksinimi artar.

Antibiyotikler, serum ve eritrosit, B<sub>12</sub> vitamini konsantrasyonu mikrobiyolojik ölçüm metodunu etkileyebilir ve yalancı düşük sonuçlara neden olabilir.

Yüksek ve devamlı folik asit dozları kanda B<sub>12</sub> vitamini konsantrasyonlarını düşürebilir. Askorbik asit, vitamin B<sub>12</sub>'yi tüketebilir. Vitamin B<sub>12</sub>'nin oral olarak alımından 1 saat sonra yüksek miktarda C vitamininden sakınmak gerekir.

##### **Alfa-lipoik asit:**

APIKOBAL® PLUS ile birlikte kullanıldığında sisplatinin etkisi azalabilir.

Alfa-lipoik asit bir metal şelatördür ve dolayısıyla metal içeren ürünler (örn. demir preparatları, magnezyum preparatları ve kalsiyum içeriğinden dolayı süt ürünleri) ile beraber uygulanmamalıdır.

Eğer APIKOBAL® PLUS'ın içeriğindeki alfa-lipoik asitin toplam günlük dozu (600 mg) kahvaltıdan 30 dakika önce alınmışsa, demir ve/veya magnezyum preparatları öğle veya akşam alınmalıdır.

İnsülin ve/veya oral antidiyabetik ajanların kan şekerini düşürücü etkileri artabilir. Dolayısıyla, özellikle alfa-lipoik asit ile tedavinin başlangıcında kan glukoz düzeyinin düzenli bir şekilde izlenmesi gerekir. Bazı vakalarda, hipoglisemi semptomlarından kaçınmak için insülin ve/veya oral antidiyabetiklerin dozlarının azaltılması gerekli olabilir.

Düzenli olarak alkol tüketimi, nöropatik klinik tablonun gelişmesi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür ve dolayısıyla APIKOBAL® PLUS ile tedavinin başarısını da olumsuz bir şekilde etkileyebilir. Bu nedenle, diyabetik nöropati şikayeti olan hastaların olabildiğince alkol almaktan kaçınmaları önerilir. Bu durum aynı zamanda tedaviye ara verilen dönemler için de geçerlidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Pediyatrik popülasyon

APIKOBAL® PLUS ile etkileşim çalışması yapılmamıştır. Yukarıda listelenenler bibliyografik verilere dayanmaktadır.

APIKOBAL® PLUS ayrıca 18 yaşın altındaki çocuklar için kontrendikedir.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi X'tir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ve/veya B<sub>12</sub>'nin hormonal doğum kontrol yöntemlerine etkisi yoktur. Ancak diğer kontrol metotları hakkında çalışma bulunmamaktadır.

#### **Gebelik dönemi**

APIKOBAL® PLUS, "Önerilen Günlük Besin Alım Miktarını" büyük ölçüde aşan yüksek doz B<sub>6</sub> vitamini içermesinden dolayı, hamilelik döneminde kullanım için kontrendikedir.

#### **Laktasyon dönemi**

APIKOBAL<sup>®</sup> PLUS, “Önerilen Günlük Besin Alım Miktarını” büyük ölçüde aşan yüksek doz B<sub>6</sub> vitamini içermesinden dolayı, emzirme döneminde kullanım için kontrendikedir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> ile yapılmış fertilite çalışması bulunmamaktadır. Alfa-lipoik asit ile hayvanlarda yapılmış üreme toksikolojisi çalışmaları, üreme yeteneği/fertilite üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerine bir etkisi yoktur.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1000 ila <1/100); seyrek (>1/10000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **B<sub>1</sub> vitamini / B<sub>6</sub> vitamini / B<sub>12</sub> vitamini**

Listelenen istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Bu sebeple, her biri için sıklık bilgisi verilmesi mümkün değildir.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar, ürtiker, yüz ödemi, hırıltılı solunum, eritem, döküntüler ve kabarcıklar dahil olabilir.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Baş dönmesi, baş ağrısı, periferik nöropati, somnolans, parestezi

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları\***

Bilinmiyor: Hırıltılı solunum

\*Yalnızca alerjik reaksiyon bağlamında

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Bilinmiyor: İshal, dispepsi, bulantı, karın ağrısı

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Döküntüler, eritem

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: Anormal idrar kokusu

### **Arařtırmalar**

Bilinmiyor: Aspartat aminotransferazda artış, kan folat düzeylerinde azalma

### **Alfa-lipoik asit**

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Ürtiker, kaşıntı ve deride döküntü gibi alerjik reaksiyonlar

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi

Çok seyrek: Tat duyusunda deęişiklik ve bozukluk

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Bulantı

Çok seyrek: Gastrointestinal bozukluklar (kusma, mide ağrısı, bağırsak ağrısı ve diyare)

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Çok seyrek: Artmış glukoz kullanımı nedeniyle kan glukoz seviyesinde düşme ve buna bağlı hipoglisemi belirtileri (baş dönmesi, terleme, baş ağrısı ve bulanık görme).

#### **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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 şekilde kullanılması halinde doz aşımına neden olabileceğine dair hiçbir kanıt yoktur.

#### **B vitamin kompleksi**

Bir doz aşımı vakası kapsamında ortaya çıkan semptomlar, duyuşal nöropati ve nöropati sendromları, bulantı, baş ağrısı, parestezi, somnolans, serum AST düzeyinde (SGOT) artış ve serum folik asit konsantrasyonlarında azalmadır. Tedavi durdurulduğu takdirde etkiler düzelir.

Alfa-lipoik asit ile doz aşımı durumunda, bulantı, kusma ve baş ağrısı olabilir.

Alkol ile birlikte 10 ila 40 g arasındaki alfa-lipoik asit oral dozlarının kazara veya intihar amaçlı alınımından sonra bazen ölümlü sonuçlanabilen ciddi intoksikasyon görölmüştür. Böyle bir intoksikasyonun klinik görünümü, başlangıçta psikomotor huzursuzluk veya bilinç

bulanıklığı, daha sonra genellikle jeneralize nöbet ve laktik asidoz gelişimidir. Ayrıca, alfa lipoik asit yüksek dozları ile intoksikasyon sonucu, hipoglisemi, şok, rabdomiyoliz, hemoliz, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), kemik iliği depresyonu ve çoklu organ yetersizliği bildirilmiştir.

Tedavi:

Alfa-lipoik asit ile (örn. yetişkinlerde 6000 mg'dan fazla ve çocuklarda vücut ağırlığına göre kilogram başına 50 mg'dan daha fazla) önemli bir intoksikasyon şüphesi bile, acil hastaneye yatış ve intoksikasyonu tedavi edecek standart girişimlerin (örn. gastrik lavaj, aktif kömür, vs) başlatılmasını gerektirir. Jeneralize nöbet, laktik asidoz ve yaşamı tehdit eden intoksikasyonun diğer sonuçlarının tedavisi, modern yoğun bakım prensiplerine dayalı olarak, semptomatik olmalıdır. Günümüzde, alfa-lipoik asidin zorlu eliminasyonunda hemodiyaliz, hemoperfüzyon veya filtrasyon yöntemlerinin yararları henüz gösterilmemiştir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğerleri ile Kombine Vitamin B-Kompleks (Vitamin B Kombinasyonları ve Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları)

ATC Kodu: A11EX

APIKOBAL® PLUS etkin madde olarak B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitamini ve alfa-lipoik asit içerir ve oral yoldan kullanılır. APIKOBAL® PLUS'un içinde bulunan etkin maddeler hücrel enerji üretimi, protein ve nükleik asit metabolizmasında hayati öneme sahiptir.

B<sub>1</sub> vitamini:

B<sub>1</sub> vitamininin koenzimatik formu olan tiamin pirofosfat (TPP), iki temel metabolik reaksiyon tipinde rol oynar:  $\alpha$ -ketoasitlerin (örneğin piruvat,  $\alpha$ -ketoglutarat ve dallı-zincir keto asitleri) dekarboksilasyonu ve transketolasyon (örneğin heksoz ve pentoz fosfatları arasında). Dolayısıyla, B<sub>1</sub> vitamininin başlıca fizyolojik rolü, enerji sağlamak için glikozun yıkımındaki birkaç basamak için TPP'nin gerektiği karbohidrat metabolizmasındaki bir koenzim görevi görmesidir.

Bir ko-enzim olarak oynadığı metabolik rolün yanı sıra, B<sub>1</sub> vitamini, nörotransmitter fonksiyonunda ve sinir iletiminde de bir rol oynar.

B<sub>1</sub> vitamini, yüksek dozlarda ve özellikle B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminleriyle kombinasyon halinde, nöral stimuli iletimini baskılar ve böylece bir analjezik etki gösterebilir.

B<sub>1</sub> 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 B<sub>1</sub> vitamini yetmezliğine sık sık eşlik eden ve takviye gerektiren durumlar, düzenli alkol tüketimi, yüksek karbohidrat alımları ve ağır fiziksel efordur.

Şiddetli B<sub>1</sub> vitamini yetmezliğinin fonksiyonel sonuçları kardiyak yetmezlik, kas zayıflığı ve periferik ve merkezi nöropatidir. Klinik beriberi (şiddetli B<sub>1</sub> vitamini yetmezliği) belirtileri yaşla beraber değişir. Yetişkinler, kuru (paralitik veya sinir), ıslak (kardiyak) veya serebral (Wemicke-Korsakoff sendromu) beriberi formları gösterebilirler. Bu rahatsızlıklar derhal B<sub>1</sub> vitaminiyle tedavi edilmelidirler. Endüstrileşmiş ülkelerde görülen şiddetli B<sub>1</sub> vitamini yetmezliği vakalarının sınırlı gıda tüketimiyle beraber yüksek alkol tüketimiyle ilişkili olması olasıdır. Bu gibi durumlarda, renal ve kardiyovasküler komplikasyonlar yaşamsal tehlike teşkil ederler.

B<sub>6</sub> vitamini:

B<sub>6</sub> 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  $\delta$ -aminolevulinate sentaz için ve homosisteinden sisteine kadar transsülfürasyon yolağında rol oynayan sistationin  $\beta$ -sentaz ve sistationinaz enzimleri için bir koenzimdir. Vücuttaki toplam B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub> vitamini gerekir. B<sub>6</sub> vitamini, ayrıca tirozinin dopamin ve noradrenaline, triptofanın 5-hidroksitriptamine ve histidin histamine dönüşümü için de gereklidir.

B<sub>6</sub> vitamini yetmezliğinin klasik klinik semptomları şunlardır:

- Cilt ve mukozal lezyonlar, örneğin seboreik dermatit, glossit ve bukkal erozyonlar.
- Duyusal rahatsızlıklara, polinöropatilere 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 B<sub>6</sub> vitamini eksikliği de gözlemlenir. Bunlar arasında:

- Sikloserin, bir antibiyotik
- Hidralazinler
- İsoniazid, bir tüberkülo statik
- Desoksipiridoksin, bir antimetabolit
- D-penisilamin, bakır-bağlayıcı bir ajan
- Oral kontrasepsifler
- Alkol



B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub> vitamini dozlarıyla tedavi edilir (premenstrual sendrom, karpal tünel sendromu, depresyonlar ve diyabetik nöropati).

30-100 mg/gün arasındaki konsantrasyonlarda bulunan B<sub>6</sub> vitamini, genellikle hamilelikte bulantı ve kusmanın birinci-sıra tedavisi olarak reçete edilir.

Uygun dozlarda uygulanan B<sub>6</sub> vitamini, hastaları, radyasyon tedavisinin yan etkilerine karşı da korur.

B<sub>12</sub> vitamini (kobalamin):

B<sub>12</sub> vitamini, iki enzim için bir kofaktördür: Metionin sentaz (tetrahidrofolik asit rejenarasyonu 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 adenzilkobalamin gerektirir. B<sub>12</sub> yetmezliğinde, B<sub>12</sub>'ye bağlı metiltransferazın yavaşlamasının bir sonucu olarak serumda folat akümüle olabilir. Normal kan oluşumu ve nörolojik fonksiyon için uygun ve yeterli miktarda B<sub>12</sub> tedarik edilmesi önemlidir. B<sub>12</sub> vitamini, sinaptik boşluktaki katekolaminlerin, yani noradrenalin ve dopaminin yıkımında önemli bir rol oynayan katekol-O-metil transferaz için bir kofaktördür.

Yüksek B<sub>12</sub> vitamini dozlarının (B<sub>1</sub> ve B<sub>6</sub> vitaminleriyle kombinasyon halinde), analjezik bir etkisi vardır.

Klinik olarak gözlemlenebilir B<sub>12</sub> yetmezliğinin majör nedeni pernisiyöz anemidir. B<sub>12</sub>'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, B<sub>12</sub> takviyesi ile yapılan tedaviyle tamamen düzelirler.

Klinik olarak gözlemlenebilir B<sub>12</sub> yetmezliği bulunan kişilerin %75-90'ında nörolojik komplikasyonlar vardır ve vakaların sadece yaklaşık %25'i B<sub>12</sub> 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.

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği görülme riski taşıyan hastalara özel dikkat gösterilmelidir:

- Yaşlı insanlar
- Veganlar ve vejeteryanlar

- HIV pozitif hastalar
- Gastrointestinal hastalıkları bulunan hastalar
- Otoimmünite gösteren veya ailesinde bir pernisiyöz anemi vakası görülmüş olan hastalar

B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminlerinin farmakolojik dozlardaki bileşimi antialjik, antinevritik, detoksifiye edici ve antiemetik özellikler gösterir. Doğada da bir arada bulunan bu vitaminler; başta sinir sistemi hücreleri olmak üzere hücrelerin metabolizması üzerindeki fonksiyonları bakımından birbirini tamamlarlar. Sonuç olarak söz konusu vitaminlerin tek tek kullanılması ile sağlanacak etkinin çok üstünde bir etki gösterir.

Alfa-lipoik asit:

Alfa-lipoik asit, vitamin benzeri, ancak alfa-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda koenzim fonksiyonuna sahip endojen bir maddedir.

Diabetes mellitusa bağlı hiperglisemi, kan damarlarının matris proteinlerinde glikoz birikimine yol açar ve “İleri Glikozilasyon Son Ürünleri” denen oluşuma neden olur. Bu işlem, endonöral kan akımı azalmasına ve periferik sinirlere hasar veren serbest oksijen radikallerinin üretimini artırması ile bağlantılı endonöral hipoksi/iskemiye neden olmaktadır. Ayrıca, periferik sinirde antioksidan ajanların (glutasyon gibi) tükenmesi de gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, streptozotisin ile oluşturulmuş diyabet, sonrasında yukarıda tanımlanan biyokimyasal olaylara neden olmuştur. Alfa-lipoik asit, bu işlemlerle etkileşerek, İleri Glikozilasyon Son Ürünleri'nin oluşumunda azalmaya, endonöral kan akımında iyileşmeye, antioksidan özellikteki glutasyonun fizyolojik düzeylere yükselmesine neden olmuş ve diyabetik sinirde serbest oksijen radikalleri için antioksidan olarak etki göstermiştir. Deneylerde görülen bu etkiler, periferik sinir fonksiyonlarının alfa-lipoik asit ile düzeltilebileceği teorisini desteklemektedir. Bu durum, diyabetik polinöropatide, yanma hissi, ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi parestezi, his bozuklukları ile gözlenen duyuşal bozukluklar için uygundur.

Alfa-lipoik asit ile diyabetik polinöropatinin semptomatik tedavisi açısından bu güne kadar elde edilen klinik bulgulara ek olarak, yanma hissi, parestezi, uyuşma ve ağrı gibi semptomlar üzerine alfa-lipoik asidin olumlu etkisi, 1995 yılında yürütülen çok merkezli, plasebo-kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

B<sub>1</sub> vitamini (tiamin):

#### Emilim:

B<sub>1</sub> vitamini, büyük kısmı proksimal ince bağırsakta olmak üzere insanlarda hızlı absorbe olur. Bir tanesi düşük fizyolojik konsantrasyonlarda (<2 µm) bir taşıyıcı (carrier) temelli taşıma yoluyla, diğeri ise daha yüksek konsantrasyonlardan pasif difüzyon yoluyla gerçekleşen iki mekanizma vardır. Absorpsiyon genellikle yüksektir, ancak insanlardaki intestinal absorpsiyon hız açısından sınırlıdır.

B<sub>1</sub> vitamini ihtiyacı, karbonhidratların alımıyla doğrudan bağlantılıdır: 1000 kalori başına 0,5 mg. Yüksek kalorili ve özellikle yüksek karbonhidratlı besin alımı, bağlantılı olarak tiamin gereksinimini artırır.

#### Dağılım:

Yetişkin insanlardaki toplam ortalama B<sub>1</sub> 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 B<sub>1</sub> vitamini seviyesi periferik sinirlerdekinin yaklaşık iki katıdır. Tanı kan B<sub>1</sub> vitamini, 5-12µg/100 mL aralığında değişir; %90'ı kırmızı kan hücreleri ve lökositlerde bulunur. Lökositlerde bulunan konsantrasyon, kırmızı kan hücrelerinde bulunan konsantrasyondan 10 kat daha fazladır. B<sub>1</sub> vitaminin 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. B<sub>1</sub> vitamini alımı 100g vücut ağırlığı başına yaklaşık 60µg olduğunda (veya 70 kg başına 42mg) ve toplam vücut B<sub>1</sub> vitamini 2µg/g'ye geldiğinde (veya 70 kg başına 140mg), dokuların birçoğunda bir plato düzeyine ulaşır.

Kan-beyin bariyeri dahilinde gerçekleşen B<sub>1</sub> 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.

#### Biyotransformasyon:

Oral (veya parenteral) tiamin, dokularda, hızla difosfata ve daha az miktarda trifosfat esterlerine dönüşür. Doku ihtiyaçlarını, bağlanma ve saklama kapasitesini aşan B<sub>1</sub> vitaminin tümü üründe hızla atılır. Sıçanlarda, 10 µg/100 mg vücut ağırlığı (veya 70 kg başına 7 mg) tiamin parenteral alımının çoğalma için yeterli olduğu, ancak normal doku seviyelerinden daha az olduğu kanıtlanmıştır. Sinirlerin stimülasyonu, tri ve difosfatazlardaki eş zamanlı bir düşüşle birlikte tiamin veya monofosfat salımına neden olur.

#### Eliminasyon:

B<sub>1</sub> vitamini idrarla atılır. İnsanlarda, 2,5 mg'dan daha yüksek oral dozlar uygulandığında, üriner B<sub>1</sub> vitamini atılımında küçük bir artış olur. Vücuttaki B<sub>1</sub> vitamini yarı-ömrü 10-20 gündür. Serbest B<sub>1</sub> vitamini ve az miktardaki tiamin difosfat, tiokrom ve tiamin disülfite ek olarak, sıçan ve insanların idrarında yaklaşık 20 veya daha fazla B<sub>1</sub> vitamini metaboliti rapor edilmiştir, ancak bunlardan sadece altı tanesi gerçekten belirlenip tanımlanabilmiştir. Metabolitlerin atılan B<sub>1</sub> vitaminine kıyasla oranı, B<sub>1</sub> vitamini alımının düşmesiyle birlikte artar.

B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin):

#### Emilim:

B<sub>6</sub> vitamininin çeşitli diyet formları, başta jejunum ve ileumda (bağırsak) olmak üzere, pasif difüzyona bağlı fosforilasyon aracılığıyla intestinal mukozal hücrelerce absorbe edilirler; dolayısıyla kapasitesi büyüktür.

### Dağılım:

B<sub>6</sub> formları, karaciğer, eritrositler ve diğer dokularda piridoksal fosfat (PLP) ve piridoksamin fosfata (PMP) dönüşürler. Bu bileşikler, hayvan dokularında dağılırlar, ancak hiçbiri depo edilmez. Glikojeni glikoz-1-fosfata dönüştüren enzim olan fosforilazda, vücut B<sub>6</sub> vitamininin büyük bir kısmı bulunur. Vücutta bulunan B<sub>6</sub> vitamininin yaklaşık yarısı, iskelet kasının fosforilazlarını yansıtabilir. PLP, plazmada bir PLP-albümin kompleksi olarak ve eritrositlerde hemoglobinle bağlantılı olarak bulunabilir. Eritrositteki PL konsantrasyonu, plazmada bulunan konsantrasyonun dört ila beş katı kadar büyüktür.

### Biyotransformasyon:

PLP ve PMP, özellikle, transaminasyon reaksiyonlarında koenzimler olarak işlev gösterirler; özellikle PLP, amino asitlerin 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 (IOM Vitamin B<sub>6</sub>, 1998). Hemin bir öncülü olan δ-aminolevulinik asidin sentezi için de piridoksal fosfat gerekir.

### Eliminasyon:

Normalde, majör atılım ürünü 4-piridoksik asittir; bu da idrardaki B<sub>6</sub> bileşiklerinin yaklaşık yarısına tekabül eder. B<sub>6</sub> vitamininin daha yüksek dozlarıyla, diğer B<sub>6</sub> vitamini formlarının oranı da artar. Çok yüksek piridoksin dozlarında, dozun büyük bir kısmı, değişmemiş olarak idrar ile atılır. B<sub>6</sub>, muhtemelen, feçeste de sınırlı miktarda atılır, ancak bağırsaktaki mikrobik B<sub>6</sub> sentezinden dolayı miktarın tayin edilmesi zordur.

B<sub>12</sub> vitamini (kobalamin):

### Emilim:

Yukarıda da değinilmiş olduğu gibi, B<sub>12</sub> vitamini ve kobalamin terimleri, yüksek miktarda kobalt içeren bileşiklerden (korrinoidler) oluşan bir grubun üyelerinin tümüne atıf yapar. Korrinoidler, insan metabolizmasındaki aktif olan iki kobalamin koenzimine dönüşebilirler. Siyanokobalamin, piyasada mevcut bulunan B<sub>12</sub> vitamini formudur.

Kobalaminler, iki farklı mekanizmayla emilirler: bir aktif mekanizma (protein temelli) ve bir difüzyon-tipi mekanizma. Sağlıklı bir mide, intrinsik faktör (gıdayla stimüle edildikten sonra midenin parietal hücrelerinin salgıladığı bir glikoprotein), pankreatik yeterlilik ve fonksiyonları normal çalışan terminal ileum gerektiren aktif proses yoluyla, az miktarda B<sub>12</sub> vitamini emilir. Midede, gıdaya bağlı B<sub>12</sub>, asit ve pepsin karşısında proteinlerden ayrılarak dağılır. Daha sonra, serbest kalan B<sub>12</sub>, tükürük bezleri ve gastrik mukoza aracılığıyla salgılanan R proteinlerine (haptokorrinler) bağlanır. İnce bağırsakta, pankreatik proteazlar R proteinlerini kısmen bozundurlar ve serbest kalan B<sub>12</sub> intrinsik faktöre bağlanır. Ortaya çıkan intrinsik faktör ve B<sub>12</sub> kompleksi, ileal mukozada spesifik reseptörlere bağlanır; kompleksin internalizasyonundan sonra, B<sub>12</sub> enterosite girer. Yaklaşık 3 ilâ 4 saat sonra, B<sub>12</sub> dolaşıma dahil olur. 10µg'ye kadar olan doz seviyelerinde, bu mekanizmanın etkinliği yaklaşık %50'dir. 10µg'den yüksek doz seviyelerinde emilimin 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 µg seviyesini aşan oral dozlarda kantitatif olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç alınmasını sağlar. İntrinsik faktörde bir yetmezlik varsa (pernisiyöz anemideki durum), B<sub>12</sub> malabsorpsiyonu ortaya çıkar; bu rahatsızlık tedavi edilmezse, potansiyel olarak düzeltilemez nörolojik hasar ve yaşamsal tehlike teşkil eden anemi ortaya çıkar.

#### Dağılım:

Plazma ve dokudaki predominant formları metilkobalamin, adenzilkobalamin ve hidroskobalaminidir. Metilkobalamin, toplam plazma kobalaminin %60-%80'ini oluşturur. Normal insanlarda kobalaminler, esas olarak, ortalama miktarın 1,5 mg olduğu karaciğerde bulunurlar. Böbrekler, kalp, dalak ve beyin her biri yaklaşık 20-30µg içerir. Yetişkin insanlar için hesaplanan toplam vücut içeriğine ilişkin ortalama değerler 2-5mg'dır. Hipofiz bezi organlar/dokular arasında en yüksek gram başına konsantrasyon miktarına sahip dokudur. Adenzilkobalamin, hücrel dokuların tümü arasında majör kobalaminidir, karaciğerde yaklaşık %60-70 ve diğer organlarda yaklaşık %50 oranına tekabül eder.

#### Biyotransformasyon:

B<sub>12</sub> 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 (adenzilkobalamin) 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 metillenmiş 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.

B<sub>12</sub> vitamini yetmezliği, makrositik, megaloblastik anemiye, omurilik, beyin, optik ve periferik sinirlerin demiyelinasyonu kaynaklı nörolojik semptomlara ve diğer daha az spesifik semptomlara (örneğin dil ağrısı, güçsüzlük) neden olur. Aneminin bulunmadığı durumlarda ve özellikle yaşlılarda, B<sub>12</sub> vitamini yetmezliğinin nöropsikiyatrik belirtileri görülür.

#### Eliminasyon:

Üriner, bilyer 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 seyredir: Gün başına 0,25 µg'ye kadar olan seviyelerde değişen oranlarda. Günde yaklaşık 0,5-5µg 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 bu efektif B<sub>12</sub> enterohepatik dolaşımın geri dönüşümü, intrinsik faktör aktivitesindeki yetersizlikten dolayı pernisiyöz anemi bulunması halinde işlev göstermez.

Vücuttaki toplam kayıp, gün başına 2-5 µg arasında değişir. Dolayısıyla, günlük B<sub>12</sub> vitamini kaybı, toplam boyuttan bağımsız olarak, vücut havuzunun yaklaşık %0,1'ine tekabül eder (%0,05-0,2 aralığında).

## Alfa-lipoik asit

### Emilim:

Oral uygulama sonrası alfa-lipoik asit insanlarda hızla emilir. İlk geçiş etkisinden dolayı oral uygulanan alfa-lipoik asidin mutlak biyoyararlanımı (i.v uygulama ile karşılaştırıldığında) yaklaşık olarak %20'dir, oral alınan çözeltilerle karşılaştırıldığında, alfa-lipoik asidin katı farmasötik formlarının oral uygulamasının rölatif biyoyararlanımı %60'tan daha yüksektir.

### Dağılım:

Dokulara hızlı dağılımından dolayı, alfa-lipoik asidin insanlarda plazma yarılanma zamanı yaklaşık 25 dakikadır. Yaklaşık 4 µg/ml olan doruk plazma değerleri 600 mg alfa-lipoik asitin oral uygulanmasından 0.5 saat sonra ölçülebilmektedir.

### Biyotransformasyon:

Biyotransformasyonu esas olarak oksidatif yan-zincir değişimi (beta-oksidasyon) ve/veya ilgili tiollerin S-metilasyonu ile gerçekleşir.

### Eliminasyon:

Hayvan deneylerinde (sıçan, köpek), radyoaktif işaretleme ile %80-90 oranında metabolitleri şeklinde başlıca böbrekler yoluyla atıldığı gösterilmiştir. Aynı şekilde insanlarda da, idrarda sadece küçük miktarda değişmemiş madde bulunmaktadır.

## **5.3. Klinik Öncesi güvenlilik verileri**

Bu ürünle yapılmış spesifik bir çalışma yoktur, içeriğindeki B vitaminlerinin prelinik emniyeti, geniş ölçüde belgelenmiştir.

### Alfa-lipoik asit

#### a) Akut ve kronik toksisite

Toksisite profili, merkezi sinir sisteminde olduğu gibi otonom sinir sistemi ile ilişkili semptomlarla karakterizedir.

Çoklu uygulamalardan sonra, toksik dozların diğer hedef organları esas olarak karaciğer ve böbrektir.

#### b) Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Mutajenik potansiyel ile ilgili çalışmalarda, genetik veya kromozomal mutasyon ile ilgili herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Bir karsinojenite çalışmasında, sıçanlarda oral uygulamayı takiben, alfa lipoik asidin karsinojenik potansiyeline dair bir bulgu gösterilmemiştir. N-Nitrozo-dimetil amin (NDEA) ile ilişkili olan alfa lipoik asidin tümör geliştirici etkisi ile ilgili bir çalışmada, negatif sonuç alınmıştır.

c) Üreme toksisitesi

Sıçanlarda oral yoldan 68.1 mg/kg maksimum doza kadar uygulama yapıldığında, alfa lipoik asidin fertilité ve erken embriyonik gelişim üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Tavşanda intravenöz enjeksiyon sonrasında, maternal-toksik doz sınırına kadar herhangi bir teratojenik özellik göstermemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilselüloz düşük süstitiyeli  
Hidroksipropilselüloz  
Hipromelloz  
Magnezyum stearat  
Mısır nişastası  
Jelatin (sığır kaynaklı)  
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)  
Talk  
Metakrilik asit kopolimer tip C  
Titanyum dioksit  
Trietil sitrat  
Kolloidal anhidrus silika  
Sodyum bikarbonat  
Karmin  
Sodyum lauril sülfat  
FD&C mavi no.2 indigo karmin alüminyum tuzu

### 6.2. Geçimsizlikler

İn-vitro olarak, alfa lipoik asit metal iyon kompleksleri ile (örn. sisplatin ile) reaksiyona girer. Alfa lipoik asit, şeker molekülleri ile (örn. levuloz çözeltisi) zor çözünen kompleks kombinasyonlar içerisine girer.

### 6.3. Raf ömrü

24 aydır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 50 enterik kaplı tablet şeffaf PVC/PE/PVDC/Al folyo blister ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış ürünler yada artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Santa Farma İlaç San. A.Ş.  
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No: 16  
34382 Şişli-İSTANBUL  
0212 220 64 00  
0212 222 57 59

## **8. RUHSAT NUMARA(LARI)**

2016/845

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29.11.2016  
Ruhsat yenileme tarihi: ---

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-----