

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENEVRON BF gastro rezistan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

| | |
|----------------------------------------|---------------------------------------|
| B1 vitamini (Tiamin mononitrat) | 250 mg |
| B2 vitamini (Riboflavin sodyum fosfat) | 19,06 mg (15 mg Riboflavin'e eşdeğer) |
| B6 vitamini (Piridoksin Hidroklorür) | 200 mg |
| B12 vitamini (Siyanokobalamin) | 0,25 mg |
| B9 vitamini (Folik asit) | 0,50 mg |

Yardımcı maddeler:

| | |
|-------------------------------|---------|
| Sodyum metabisülfid (E223) | 0,50 mg |
| Sodyum metil hidroksibenzoat | 0,50 mg |
| Sodyum propil hidroksibenzoat | 0,05 mg |
| Ponceau 4R (E124) | 5,50 mg |
| Gün batımı sarısı (E110) | 2,75 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Gastro rezistan tablet

Koyu kırmızı renkli, yuvarlak bikonveks enterik kaplı film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BENEVRON BF,

Klinik veya subklinik olarak B1, B2, B6, B12 vitaminlerinin ve folik asidin birlikte eksikliğinde veya birlikte eksikliği için risk faktörü bulunan hastalarda kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

BENEVRON BF için önerilen günlük doz günde 1 kez yemek sırasında alınan 1 tablettir. Genellikle bir ilâ birkaç hafta için reçete edilir. Bazı durumlarda, doktor, tedavi süresini birkaç ay daha uzatabilir.

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

Tercihen yemek sırasında kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Renal yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik yetmezliği 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:

BENEVRON BF'in geriyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

BENEVRON BF aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Tiamin mononitrata, riboflavine, piridoksin hidroklorüre, siyanokobalamine, folik asite veya BENEVRON BF'in bileşiminde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda.
- Renal veya hepatik yetmezliği bulunan hastalarda
- Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda
- Gebelik ve laktasyon

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 habis tümörlerin büyümesini stimüle edebileceğinden, 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 perif eral 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.

BENEVRON BF'in içeriğinde bulunan riboflavinin idrarı sarı renge çevirme durumu göz önünde bulundurulmalıdır. İçeriğinde hayvansal ürün yoktur.

BENEVRON BF yardımcı madde olarak sodyum metabisülfid içermektedir. Sodyum metabisülfid nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları ve bronkospazma neden olabilir.

BENEVRON BF yardımcı madde olarak sodyum metil hidroksibenzoat içermektedir. Sodyum metil hidroksibenzoat alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) ve olağanüstü olan bronkospazma sebebiyet verebilir.

BENEVRON BF yardımcı madde olarak sodyum propil hidroksibenzoat içermektedir. Sodyum propil hidroksibenzoat alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) ve olağanüstü olan bronkospazma sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürün doz başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

BENEVRON BF yardımcı madde olarak ponceau 4R içermektedir. Ponceau 4R alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

BENEVRON BF yardımcı madde olarak gün batımı sarısı içermektedir. Gün batımı sarısı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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):

Kloramfenikol, Vitamin B₁₂'nin terapötik etkisini azaltabilir.

Kolşisin, Vitamin B₁₂'nin serum konsantrasyonunu azaltabilir.

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 alınımından 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.

Folik asit:

Fosfenitoin, fenitoin, fenobarbital, pirimidon ve pirimidonun aktif metabolitlerinin (örn. fenobarbital) serum konsantrasyonları folik asit tarafından azaltılabilir.

Folik Asit, primetaminin ve sülfadoksin terapötik etkisini azaltabilir. Sülfadoksin / pirimetamin tedavisinde başarısızlığa yol açabileceğinden günde 2.5 mg'dan yüksek folik asit dozlarından kaçınılmalıdır. Özellikle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda günde 0,4 mg'dan fazla olmayacak şekilde folik asit dozu kısıtlanmalıdır. Tedavinin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Folik Asit raltitreksedin terapötik etkisini azaltabilir. Sülfasalazine folik asitin serum konsantrasyonunu azaltabilir.

HMG-CoA redüktaz türevleri ile BENEVRON BF'in eşzamanlı olarak kullanılması tavsiye edilmez. Kullanıldığı takdirde bu iki ilacın etkileşimi sırasında rabdomiyoliz gözlenebilir.

BENEVRON BF ile levodopa eşzamanlı olarak uygulandığında levodopanin etkisinde azalma gözlenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

BENEVRON gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

BENEVRON BF gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

BENEVRON BF laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / fertilitite

BENEVRON BF ile üreme yeteneği üzerine klinik ya da klinik dışı çalışma mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BENEVRON BF'in içeriğindeki etken maddelerin araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi BENEVRON BF'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde aşağıda belirtilen yan etkiler gözlenebilir.

BENEVRON BF'in kullanımına ilişkin istenmeyen etkiler için aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

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). Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiye göre sunulmuştur.

Tiamin

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Bilinmiyor : Kanama (mide bağırsak sisteminde)

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Hipersensitivite reaksiyonları (özellikle parenteral uygulama sonrası), kaşıntı, ürtiker, kurdeşen, anjiyoödem, karın ağrısı, solunum sıkıntısı, taşikardi, çarpıntı ve şok gibi belirtileri olan allerjik (ürtiker, yüz ödemi, hırıltılı solunum, eritem, kızarıklık ve döküntü) ve anafilaktik reaksiyonlar.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Kızarma hissi, huzursuzluk

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor : Mide bulantısı, kusma, ishal ve karın ağrısı, dispepsi, abdominal dolgunluk hissi

Solunum sistemi, torasik ve mediastinal bozukluklar

Bilinmiyor: Siyanoz, faringeal ödem, pulmoner ödem

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Terleme , kaşıntı , cilt sklerozu (IM uygulamayı takiben enjeksiyon bölgesinde), ürtiker

Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Zayıflık

Riboflavin

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor : İdrarda renklenme (sarı-turuncu), anormal idrar kokusu

Piridoksin

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Hipersensitivite reaksiyonları

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor : Asidoz , folat eksikliği

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Ataksi, uyuşukluk, uyku hali, baş ağrısı, nöropati, parestezi, nöbet (yüksek dozlarda) baş dönmesi, somnolans

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Mide bulantısı

Hepatobilier hastalıklar

Bilinmiyor: Serum AST düzeyinde artış (AST)

Siyanokobalamin

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor : Enfeksiyon

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Bilinmiyor : Polisitemia vera

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Kaşıntılı ekzantem, hipersensitivite reaksiyonları (anaflaktik şok)

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anormal yürüyüş, anksiyete, ataksi, baş ağrısı, baş dönmesi, hipoestezi, sinirlilik, ağrı, parestezi

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor : Kardiyak yetmezlik, periferik vasküler hastalık, tromboz (periferik)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor : Dispne, pulmoner ödem, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: İshal, dispepsi, glossit, bulantı, boğaz ağrısı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek : Akneiform ve büllöz erüpsiyonlar

Bilinmiyor: Ürtiker, döküntü, kaşıntı,eritem

Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Artrit, sırt ağrısı, kas ağrısı ve güçsüzlüğü

Folik asit

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Bilinmiyor : yüzde kızarma

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Eritem, döküntü, kaşıntı, ürtiker, dispne ve anafilaktik reaksiyonları (şok dahil) içeren alerjik reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Halsizlik

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Flatulans, anoreksia, bulantı, karın şişliği (abdominal distansiyon)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor:, Eritem, döküntü, kaşıntı

Solunum sistemi, torasik ve mediastinal bozukluklar

Bilinmiyor: Bronkospazm

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

Doz aşımı vakaları bildirilmemiştir.

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 alımdan 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 f olik

asit konsantrasyonlarında azalmaz. Bu etkiler ilaç kullanımının bırakılmasının ardından düzelir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

B6 vitamini ve/veya B12 vitamini ile B1 vitamini kombinasyonu

ATC Kodu: A11DB

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 stimulus 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

Vitamin B₂ (riboflavin), görsel algı ve hücre solunumu proseslerini artırıcı özellik gösterir. Redoks proseslerini düzenleyen riboflavin protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasına katılır, DNA oluşumunda önemli bir rol oynar, hemoglobin sentezine katılır, deri hücreleri dahil dokuların rejenerasyon proseslerini teşvik eder, hücrelerdeki trofik özelliklerin düzeltilmesini sağlar.

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 histidin 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, polinöropatlere neden olan sinir dejenerasyonu ile beraber periferik nörit. Elektroensefalografik anormalliklerle beraber serebral konvülsiyonlar. Mikrositozla beraber hipokromik anemi. Lenfosit çoğalması ve matürasyonunda, antikör 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 adenzilkobalamin 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 düzelp düzelmeleri bu komplikasyonların mevcut bulunma sürelerine bağlıdır.

B1, B6 ve B12 vitaminlerinin farmakolojik dozlardaki bileşiminden oluşan Benevron antalgik, 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 Benexol B12, 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 L-metimalonil-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

Tiamin mononitrat (Vitamin B₁)

Emilim:

B₁ vitamini, büyük kısmı proksimal ince bağırsakta olmak üzere insanlarda hızlı absorbe olur. Absorbsiyonunda iki farklı mekanizma rol oynar. İlki düşük fizyolojik konsantrasyonlarda (< 2 mikrometre) taşıyıcı aracılı transport yoluyla, diğeri ise daha yüksek konsantrasyonlarda pasif difüzyon yoluyla gerçekleşir. Absorbsiyon genellikle yüksektir ancak, insanlardaki intestinal absorpsiyon hızı açısından sınırlıdır.

B₁ vitamini ihtiyacı, karbohidratların alımıyla doğrudan bağıntılıdır: 1.000 kalori başına 0,5 mg. Yüksek kalorili ve özellikle yüksek karbohidratlı besin alımı, bağlantılı 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 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.

B1 vitamininin kan-beyin bariyerini aşmasında 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 difosfata ve daha az miktarda trifosfat esterlerine dönüşür. Doku ihtiyaçlarını, bağlanma ve saklama kapasitesini aşan B₁ vitamininin tümü idrarla 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 simülasyonunu, 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.

B₁ vitamini idrarla atılır. İnsanlarda, 2.5 mg'dan daha yüksek oral dozlar uygulandığında, üriner B₁ vitamini atılımında 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.

Riboflavin sodyum fosfat (Vitamin B₂):

Emilim:

Riboflavin kalın barsağın üst bölümünden hızla emilir. Besinler emilim miktarını arttırır. Alkol emilimi inhibe eder.

Dağılım:

Preparatın bileşiminde bulunan riboflavin (B₂ vitamini), yüksek dozlarda uygulanan B₁ vitamini tedavileri sırasında çeşitli organlarda görülen B₂ konsantrasyonlarındaki azalmayı ve kanda B₂ vitamini konsantrasyonunun azalmasını önler.

Biyotransformasyon:

B₂ vitamini karaciğerde biyotransformasyona uğrar.

B₂ vitamini, sindirim kanalından emildikten sonra FAD (flavin adenin dinükleotid) ve FMN'ye (flavin mononükleotid) dönüşür.

Eliminasyon:

Yarılanma ömrü: 66 ila 84 dakikadır. % 9'u idrarda değişmeden elimine edilir

Piridoksin hidroklorür (Vitamin B₆) :

Emilim:

Piridoksin hidroklorür, gastrointestinal kanaldan emilir ve piridoksal fosfat ile piridoksamin fosfat aktif formlarına dönüştürülür.

B₆ vitamini başta jejunum ve ileumda (bağırsak) olmak üzere, pasif difüzyona bağlı fosforilasyon aracılığıyla intestinal mukozal hücreleri tarafından absorbe edilirler; B₆ vitamininin absorpsiyonu oral alımdan sonra oldukça iyidir.

Dağılım:

Piridoksin hidroklorür, plasenta bariyerini geçer ve anne sütünde görülür.

B₆ formları, karaciğer, eritrositler ve diğer dokulardaki 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 B₆ vitamininin büyük bir kısmı bulunur. Vücutta bulunan B₆ vitaminin yaklaşık yarısı, iskelet kasının fosforilazını yansıtabilir. PLP, plazmada bir PLP-albümin kompleksi olarak ve eritrositlerde hemoglobine bağlantılı olarak bulunabilir. Eritrositteki PL konsantrasyonu, plazmada bulunan konsantrasyonun dört beş katı kadar büyüktür.

Biyotransformasyonu

PLP ve PMP piridoksinin aktif metabolitleridir ve transmisyon reaksiyonlarında koenzim 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, aminoasitlerin diğer metabolik transformasyonlarında ve lipid ve nükleik asitlerin metabolizmasında da rol oynar. Ayrıca, glikojen fosforilaz için temel koenzimdir. (IOM Vitamin B₆, 1998). Hemin bir öncülü olan δ-aminolevulinik asidin sentezi için de piridoksal fosfat gerekir.

Eliminasyon

Yarılanma ömrü 15 ila 20 gündür. Normalde, majör atılım ürünü, 4-piridoksik asittir; bu da idrardaki B₆ metabolitlerinin yaklaşık yarısına tekabül eder. B₆ vitamininin daha yüksek dozlarıyla, diğer B₆ vitamini metabolitlerinin 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.

Siyanokobalamin (Vitamin B₁₂):

Emilim

Kobalaminler, iki farklı mekanizmayla emilirler: aktif transport ve pasif difüzyon. Pankreatik yeterlilik ve fonksiyonlarının sağlıklı olduğu hastalarda intrinsik faktör midenin paryetal hücrelerinden salgılanan glikoprotein yapıda bir madde olup B₁₂ vitamini ile birleşerek ince bağırsağın ileum mukozasından aktif taşıma yoluyla az miktarda B₁₂ vitamini emilmesini sağlar. Besinle alınan B₁₂ vitamini midede asit ve pepsin varlığında taşıyıcı proteinlerden ayrılarak serbest kalır.

Daha sonra, serbest kalan B₁₂, tükrük bezleri ve gastrik mukoza aracılığıyla salgılanan R proteinlerine (haptokorrinler) bağlanır. İnce bağırsakta, pankreatik proteazlar, R proteinlerini kısmen parçalarlar 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 µg'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 mcg seviyesini aşan oral dozlarda kantitatif olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç alınmasını sağlar.

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

B₁₂ vitamininin vücuttan emilimi karmaşıktır. Hayvansal gıdalardaki B₁₂ vitamini proteine bağlanır. Sindirildikten sonra midede pepsin ve hidroklorik asit tarafından parçalanır ve serbest B₁₂ vitamini salgılanır, bu daha sonra B₁₂ vitaminini midenin asidik ortamında bozunmadan korumak için tükürük bezi ve mideden salgılanan R proteinine bağlanır (haptokorrin veya transkobalamin I olarak da bilinir). Duodenuma giderken, B₁₂ vitamini –R protein kompleksi,

serbest vitamin B₁₂ salınması için pankreas enzimi tarafından parçalanır. Serbest B₁₂ vitamini daha sonra bağırsak bakterileri tarafından B₁₂ vitaminini katabolizmadan korumak ve ileumun son kısmında B₁₂ vitamininin emilimini kolaylaştırmak için midenin paryetal hücrelerinden salgılanan bir intrinsik faktöre bağlanır. B₁₂ vitamini-intrinsik faktör kompleksler enterositlerdeki reseptörlere bağlandıkları ileumun 80 cm distaline kadar taşınabilir. Daha sonra, B₁₂ vitamini bir taşıyıcı protein transkobalamin II ile portal sistem vasıtasıyla vücuttaki tüm hücrelere kullanılmak üzere taşınır. Gıdalardaki B₁₂ vitamininin yaklaşık % 60'ı bu yoldan emilir. Karaciğerden safra yoluyla duodenuma salgılanan B₁₂ vitamininin (B₁₂-R protein kompleksi şeklinde) ileumun son kısmında intrinsik faktör tarafından taşındığı B₁₂ vitamininin (B₁₂-R protein kompleksi formunda) enterohepatik dolaşımı vardır. Bu etkili enterohepatik dolaşımdan dolayı, yukarıdaki absorpsiyon mekanizmasının sağlam olması şartıyla, B₁₂ vitamin alımında eksiklik olsa bile B₁₂ vitamini eksikliğinin gelişmesi birkaç yıl alır.

İleumun son kısmında mide ve taşıma sistemi tarafından üretilen intrinsik faktörü içeren klasik rotaya ek olarak, serbest B₁₂ vitamininin yaklaşık % 1'i pasif difüzyonla tüm bağırsak boyunca emilebilir (Berlin ve ark.1968)

Dağılım:

Plazma ve dokudaki predominant formları metilkobalamin, adenzilkobalamin ve hidroskobalaminidir. Metilkobalamin, toplam plazma kobalamininin %60- %80'ini 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. Transkobalaminlere bağlanarak vücutta taşınır.

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 (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 metillenmemiş folat kofaktörünün serbest kalmasını sağlar. Diğer kobalamin koenzimi deoksiadenzilkobalamin, 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 periferel 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, bilyer ve fekal yollar, temel atılım yollarıdır. Üriner atılım için sadece bağlanmamış plazma kobalamini mevcuttur ve dolayısıyla serbest kobalaminin glomerüler filtrasyonu aracılığıyla gerçekleşen üriner atılım minimum düzeyde seyrederek: Gün başına 0,25 mcg'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 bu efektif B₁₂ enterohepatik dolaşımın geri dönüşümü, intrinsik faktör aktivitesindeki yetersizlikten dolayı pernisiyöz anemi bulunması halinde işlev göstermez.

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).

Folik Asit:

Emilim:

Folik asit, çoğunlukla ince bağırsağın proksimal kısmından gastrointestinal yoldan hızla emilir. Diyet folatlarının, kristalin folik asitin biyoyararlanımının yaklaşık yarısına sahip olduğu belirtilmektedir. Doğal olarak meydana gelen folat poliglutamatlar, büyük ölçüde dekonjuge edilir ve 5-metiltetrahidrofolat (5MTHF) oluşturmak üzere bağırsakta dihidrofolat redüktaz ile indirgenir.

Dağılım:

Folik asit, oral dozajı takiben kolayca emilir ve plazma proteinlerine yoğun olarak bağlanır. Folat anne sütüne geçer.

Biyotransformasyon:

Terapötik olarak verilen folik asit, plazma ve karaciğerde metabolik olarak aktif 5-metiltetrahidrofolat formuna dönüştürülür. Folat metabolitleri enterohepatik dolaşıma girer.

Eliminasyon:

Folat metabolitleri idrarda elimine edilir ve vücut ihtiyacının fazlası kadar folat idrarla değişmeden atılır. Folik asit hemodiyaliz ile uzaklaştırılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

BENEVRON BF'in içerdiği etkin maddeler klinikte uzun yıllardır kullanılan maddelerdir. Bu maddeler ile ilgili olarak yapılan çalışmalar tamamlanmıştır. Kullanımları ile ilgili olarak görülebilecek olumsuz etkiler ilgili bölümlerde yer almaktadır (Bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 4.6, Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.9).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidone K 30

Mikrokristalin selüloz type 101

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Kolloidal anhidrus silika

Sodyum metabisülfid

Disodyum edetat

Sitrik asit monohidrat

Sodyum sitrat dihidrat

Sodyum metil hidroksibenzoat

Sodyum propil hidroksibenzoat

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Saf su (granülasyon çözeltisi için)

Alt kaplama

Hidroksipropil metilselüloz-(Methocel E6 Premium LV)

Talk

Üst kaplama

Acryl – Eze 930250004 Red

– Metakrilik asit kopolimer

– Talk

– Ponceau 4R (E124)

– Gün batımı sarısı (E110)

– Trietil sitrat

- Silika
- Sodyum bikarbonat
- Sodyum lauril sülfat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BENEVRON BF Gastro Rezistan Tablet, 20 tablet olarak şeffaf PVC/Alu blister ambalajlarda kullanma talimatıyla beraber karton kutuda sunulmaktadır.

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/275

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 24.05.2019

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ