Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/60/cernevit-iv-im-kull-ic-liy-multivitamin-10-flakon
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/A11BA

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CERNEVIT intramusküler ve intravenöz kullanım için liyofilize multivitamin

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
Her flakonda:

Vitamin A (Retinol palmitat olarak)	3500 IU
Vitamin D_3 (Kolekalsiferol)	220 IU
Vitamin E (Alfa-tokoferol; 10.2 mg DL alfa-tokoferol olarak)	11.2 IU
Vitamin C (Askorbik asit)	125 mg
Vitamin B_1 (Tiamin; 5.8 mg Kokarboksilaz tetrahidrat olarak)	3.51 mg
Vitamin B_2 (Riboflavin; 5.67 mg Riboflavin sodyum fosfat dihidrat)	4.14 mg
Vitamin B_6 (Piridoksin; 5.5 mg Piridoksin hidroklorür olarak)	4.53 mg
Vitamin B_{12} (Siyanokobalamin)	0.006 mg
Folik asit	0.414 mg
Pantotenik asit (16.15 mg Dekspantenol olarak)	17.25 mg
D-Biotin	0.069 mg
Nikotinamid	46 mg

Yardımcı maddeler:
Sodyum hidroksit ym

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sulandırıldıktan sonra intravenöz ve intramusküler uygulama için liyofilize toz.

Steril, apirojen.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erişkin ve 11 yaşından büyük çocukların günlük ihtiyaçlarına uygun olarak, oral alımın kontrendike veya yetersiz olduğu (yetersiz beslenme, gastrointestinal malabsorbsiyon, parenteral beslenme v.b) veya mümkün olmadığı durumlarda intravenöz yoldan vitamin uygulaması gerektiğinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler ve 11 yaş üstündeki çocuklarda günlük doz 1 flakondur.

Artmış besin gereksinimi olan özel durumlarda (ciddi yanıklar v.b.) günlük 2-3 flakon gibi yüksek dozlar kullanılabilir.

Uygulama şekli:

İntravenöz ya da intramusküler yoldan kullanılır.

İntravenöz kullanım:
- Bir enjektörle flakon içerisine 5 mL enjeksiyonluk su uygulanır. Flakon, homojen karışım

sağlamak amacıyla nazikçe çalkalanır.
- Daha sonra yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde (en az 10 dakikada) uygulanabildiği gibi, izotonik sodyum klorür veya dekstroz çözeltileri içinde infüzyonla da uygulanabilir.
- CERNEVIT, karbonhidrat, lipid, amino asit, elektrolit ve eser element içeren parenteral beslenme karışımlarına eklenerek de uygulanabilir.

İntramusküler kullanım:
- Liyofilize flakon içerisindeki preparat 2.5 ml enjeksiyonluk su ile sulandırılır.
- Uygulamanın derin intramusküler yapılması önerilir.

Uygulamayla ilgili ayrıntılar için ayrıca bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bu popülasyona özel gerçekleştirilen bir çalışma bulunmadığından, bu hasta grubu için özel bir dozaj önerisi bulunmamaktadır. Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda yağda çözünen vitamin düzeyleri izlenmelidir ve glikokolik asit içerdiğinden sarılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği olanlarda doz: hepatik sarılığı olan veya laboratuvar değerlerine göre belirgin kolestazı olan hastalarda tekrarlayan dozlarda ve uzun süreli uygulamalarda hepatik fonksiyonların dikkatle takip edilmesi ve dozun buna göre ayarlanması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

Uygulanacak doz ve infüzyon hızı, erişkinlerdeki gibi hastanın ağırlığına, klinik ve biyolojik durumuna ve birlikte uygulanan tedaviye göre hekim tarafından ayarlanır. Bu popülasyonda 11 yaşın altındaki kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Uygulanacak doz ve infüzyon hızı, erişkinlerdeki gibi hastanın ağırlığına, klinik ve biyolojik durumuna ve birlikte uygulanan tedaviye göre hekim tarafından ayarlanır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bileşimindeki maddelere karşı aşırı duyarlık
- Tiamin (vitamin B_1) entoleransı
- 11 yaş altı çocuklar

CERNEVIT hipervitaminöz varlığında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Bileşiminde A vitamini içerdiğinden, A vitamini içeren diğer preparatlarla birlikte uygulandığında, uygulanan toplam doz hesaplanmalıdır.
- CERNEVIT K vitamini içermez. K vitamini gerektiğinde ayrı olarak uygulanmalıdır.
- İntravenöz bolus uygulama sırasında, birkaç hastada enflamatuar enterolit gelişimiyle birlikte orta düzeyde ve sadece SGPT transaminazında yükselme gözlenmiştir. Transaminaz seviyesindeki artış, uygulamanın kesilmesiyle hızlı bir şekilde düşer. Bu hastalarda transaminaz düzeylerinin takip edilmesi önerilir.
- CERNEVIT glikokolik asit içerdiğinden hepatik sarılığı olan veya laboratuvar değerlerine göre belirgin kolestazı olan hastalarda tekrarlayan dozlarda ve uzun süreli uygulamalarda hepatik fonksiyonların dikkatle takip edilmesi gereklidir.

- Preparat sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında, ışıktan korunmuş şekilde 6 saat süreyle etkinliğini kaybetmez; sulandırıldıktan sonra 6 saatten fazla süreyle oda sıcaklığında saklanmamalıdır.
- CERNEVIT bileşimindeki folik asit, mevcut bir pernisiyöz anemi durumunu maskeleyebilir.
- CERNEVIT'in üretim sürecinde ph'sını 5.9 yapacak şekilde hidroklorik asit veya sodyum hidroksit eklenir. Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- L-Dopa'nın dekarboksilasyonu B_6 vitaminine bağlı bir enzim aracılığıyla gerçekleştiğinden, B_6 vitamini (piridoksin) L-Dopa'nın etkinliğini azaltabilir. Bu etkileşimi engellemek için tedaviye karbidopa gibi bir dopa dekarboksilat inhibitörü eklenebilir.
- Folik asit fenobarbital, fenitoin ve primidon gibi bazı antiepileptiklerin metabolizasyonlarını arttırabilir. Folik asit ile birlikte kullanılan antiepileptiklerin plazma konsantrasyonları izlenmeli ve gerekirse dozları ayarlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

CERNEVIT'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Vitaminler günlük gereksinim miktarları doğrultusunda alınabilir. Ancak CERNEVIT'in içerdiği miktarlarda günlük dozla hayvanlarda ya da gebe kadınlarda gerçekleştirilmiş kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle CERNEVIT hamilelik sırasında açık ve kesin gereksinim varsa (anneye olası yararı, fetusa olası zararından fazlaysa) kullanılmalıdır.

CERNEVIT A vitamini içermektedir. Normal beslenme sırasında A vitamini gereksinimleri karşılanır. Gebelikte, yüksek dozda (günde 10.000 IU üzeri) kullanıldığında teratojenite riskini arttırdığını gösteren bazı veriler bulunmaktadır. Gebeliği ilk trimesterinde ve gebe kalmayı planlayan kadınlarda günlük 10.000 IU'den yüksek dozlar kullanılmamalıdır. Bu durum özellikle A vitamini açısından yüksek değerli karaciğer vb gıdaları tüketenlerde dikkate alınmalıdır.

Laktasyon dönemi

Vitaminlerin sütle salgılandığı bilindiğinden ve çocukta aşırı doza yol açma riskinden dolayı, emzirmekte olan annelerde CERNEVIT kullanılması önerilmez.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonlarının sıklık sınıflandırması şu şekildedir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek, izole raporlar dahil (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

B_1 vitaminine karşı alerjik reaksiyonlar görülebilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek:	Alerjik reaksiyonlar
Çok seyrek:	Anafilaktik şok.

Ayrıca bazı vakalarda intravenöz bolus enjeksiyon sırasında SGPT transaminazında yükselme görülebilir (Bakınız bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İntramusküler enjeksiyon bölgesinde ağrı riski bulunmaktadır. İntramusküler enjeksiyonda ağrıya sebep olmamak için uygulamanın derin intramusküler olarak ya da intravenöz enjeksiyonla yapılması önerilir (Bakınız bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Uzun süreli ve yüksek doz uygulamalarında A hipervitaminozu ve D hipervitaminozu (hiperkalsemi ile ilgili) semptomları gelişebilir.

Akut A hipervitaminozunun klinik belirtileri arasında gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, intrakranial hipertansiyon (bebeklerde gergin fontanel şeklinde anlaşılır), papil ödemi, psikiyatrik bozukluklar, iritabilite, konvülsiyonlar, gecikmiş generalize deskuamasyon yer alır

Kronik A hipervitaminozunun (A vitamini eksikliği olmayan vakalarda, uzun süreli ve yüksek dozlarda uygulama sırasında zehirlenme riski) klinik belirtileri arasında ise intrakranial hipertansiyon, uzun kemiklerin kortikal hiperosteozisi ve erken epifiz füzyonu bulunmaktadır. Kronik vakalarda tanı genellikle ekstremitelerde ağrılı ve hassas cilt altı şişliklerin bulunmasıyla konulur. Röntgende, ulna, fibula, klavikula ve kostalarda diafizde periost kalınlaşması görülür.

Doz aşımı halinde uygulamaya hemen son verilmeli, hasta değerlendirilmeli, uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İntravenöz çözelti eklentileri, vitaminler

ATC kodu: B05XC

CERNEVIT®, steril enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra parenteral yoldan kullanıma uygun liyofilize bir multivitamin preparatıdır.

Preparatın asiditesi, sulandırıldıktan sonra pH'ı 5.9 olacak şekilde sodyum hidroksit ve hidroklorik asitle ayarlanmıştır.

CERNEVIT bileşimindeki vitaminler vücutta birçok metabolik süreç için az miktarlarda gerekli olan organik maddelerdir. Vücutta hiç sentezlenmezler veya yetersiz ve çok az miktarda sentezlenirler.

Vitaminler suda çözünen ve yağda çözünenler olarak sınıflandırılabilirler:
- A, D, E, K vitaminleri yağda çözünen vitaminlerdir.
- Biotin, folik asit, niasin, pantotenik asit, B_1, B_2, B_6 ve B_{12} vitaminleri ile C vitamini ise suda çözünen vitaminler olarak sınıflandırılır.

Vitamin eksiklikleri genellikle diyetle yetersiz alım sonrası veya hamilelik gibi artmış ihtiyaç sonrası gelişebileceği gibi emilim, kullanım veya atılım gibi metabolizma bozukluklarının görüldüğü hastalıklar sırasında da (kronik alkolizm, hipertiroidizm, kaşeksi, ağır hastalıklar veya yaralanmalar gibi) gelişebilir.

Vitamin preparatları, klinik olarak spesifik vitamin eksikliklerinin önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilir.

Bir vitamin eksikliği olduğunda genellikle diğer vitamin eksiklikleri (klinik veya subklinik olarak) eşlik eder. Bu yüzden, multivitamin preparatlarının kullanımı bu hastalarda faydalı olabilir.

Yüksek miktarlarda vitamin kullanımı, birçok hastalıkta önerilmektedir. Fakat bu kullanımın yararı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Suda çözünen vitaminlerin fazla miktarlarda alınımı, idrarla atılmaları sebebiyle çok az etkiye sahiptir. Yağda çözünen vitaminlerin fazla miktarlarda alınımı ise vücutta birikmelerinden dolayı tehlikelidir.

Suda çözünen vitaminler özelikle ışığa maruz kalan çözeltilerde olmak üzere seyreltildiklerinde degrade olmaya eğilimlidirler. Vitaminlerin beslenme karışımlarına ilavesi infüzyondan hemen önce yapılmalıdır. Karışım hazırlandıktan sonra genellikle 24 saat içerisinde kullanılmalı ve ışıktan korunmalıdırlar.

A vitamini:
- Vücutta 3 şekilde bulunur: retinol, retinoik asit ve retinal.
- A vitamininin fizyolojik görevleri karışıktır: hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda, görme ve üreme fonksiyonlarında ve steroid metabolizmasında görev alır.

D vitamini:
- Fosfor ve kalsiyum homeostazisinde rol alır.
- Barsak, kemikler ve böbrekteki spesifik transport mekanizmalarını stimüle eder ve serum kalsiyum, fosfor seviyelerini arttırır.
- D vitamininin başlıca etkileri şunlardır:
  - Kalsiyum ve fosforun bağırsaktan aktif transportunun stimülasyonu
  - Kalsiyum ve fosforun kemikten resorpsiyonlarının stimülasyonu
  - Kalsiyumun renal reabsorbsiyonunun stimülasyonu.

E vitamini:
- Temel fonksiyonu bir antioksidan olarak hücresel metabolizmada bazı temel moleküllerin oksidasyondan korunması ve hücre membranlarının stabilizasyonudur.
- A vitaminini ve karotenleri oksidasyondan korur.
- Eritrositlerdeki hemoglobulin molekülünün "hem" bölümünün sentezinin düzenlenmesinde

rol alır.

B_1 vitamini (tiamin):
- Vücutta az miktarda depo halde bulunur.
- Oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonlarında koenzim olarak görev alır.
- Enerji metabolizmasındaki reaksiyonlar için gereklidir.
- Aktif şekli olan tiamin-pirofosfat (TPP) karbonhidrat metabolizması ve nöral iletimde görev alır.

B_2 vitamini (riboflavin):
- Fosforilasyona uğrayarak, bazı enzimlerin prostetik grubu olan flavin monoükleotid (FMN) ve flavin adenin dinüklotid (FAD) isimli iki fosfor esterinin ouşumuna yol açar. Bu flavoproteinlerin, değişik substratların degradasyonunda önemli görevleri vardır.
- Hücresel enerji üreten enzimatik reaksiyonlarda görev alır (Krebs döngüsü, solunum zinciri, yağ asitlerinin ve pürin metabolizması).

Niasin (nikotinik asit):
- Aktif şekli; nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) isimli iki koenzimdir.
- Bu iki koenzim hidrojen alıcısı ve vericisi görevi görürler. Karbonhidratların, lipidlerin ve proteinlerin sentez ve degradasyonunda görev alırlar.

B_5 vitamini (pantotenik asit):
- Koenzim-A'nın bileşiminde yer alır. Özellikle şeker, yağ asitleri ve steroidlerin sentez ve degradasyon reaksiyonları olmak üzere birçok metabolik reaksiyonda görev alır.

B_6 vitamini:
- Birçok metabolik reaksiyonda görev alır.
- Aminoasitlerin metabolizmasında bir koenzim olarak dekarboksilasyon, transminasyon, deaminasyon ve transsülfirasyon reaksiyonları için gereklidir.

Biotin:
- Karbonhidratların, lipidlerin ve proteinlerin ara metabolizmalarında önemli göreve sahiptir.
- Karboksilasyon reaksiyonlarında önemli göreve sahiptir.
- Pürin, pirimidin ve bazı amino asitlerin (lösin, ornitin, sitrülin, methiyonin v.b.) metabolizmasında görev alır.

Folik asit:
- Tek başına biyolojik aktiviteye sahip değildir. Biyolojik aktif şekli indirgenmiş şeklidir.
- Folik asidin indirgenmiş şekli olan tetrahidrofolik asit, serin ve histidin metabolizmasının sonucunda oluşan monokarbonat gruplarının transferinde görev alan folik koenzimlerin tümünün ortak bir substratıdır.
- Metiyonin, pürin ve nükleik asitlerin sentezinde görev alır.
- B_{12} vitamini pirimidinlerin ve DNA'nın sentezi için gereklidir.

C vitamini:
- Biyolojik fonksiyonları tam olarak henüz anlaşılamamıştır.
- Hidrojen iyonlarının transferine ve intraselüler oksidasyon-redüksiyon potansiyelinin düzenlenmesine katkıda bulunur.
- Amino asit, kolajen, ilaçların mikrozomal metabolizması, adrenerjik hormonların üretimi ve metabolizması ve folat metabolizması için gereklidir.
- Ayrıca bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasında ve antikor sentezinde görev alır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

CERNEVIT'in farmakokinetik özellikleri, bileşimindeki 12 vitaminin özellikleriyle aynıdır.

Genel özellikler:

Emilim:
Ürün intravenöz yoldan verildiği için uygulanabilir değildir.

Dağılım:

- A vitamini:
  A vitamini plazmada spesifik bir α1-globuline (retinol-bağlayan protein) bağlı durumda dolaşır.
  Normal şartlarda vücutta yaklaşık 2 yıla kadar vücut gereksinimlerini karşılamaya yetecek miktarlarda A vitamini depolanmıştır. A vitamini esas olarak retinil palmitat olarak, az miktarlarda ise retinol ve retinal olarak karaciğerde depolanır. Karaciğer dışında daha az miktarlarda olmak üzere böbrek, akciğer, adrenal, retina ve intraperitoneal yağ dokusunda retinil palmitat olarak dağılır.
  Plasentadan kolayca geçemez; süte dağılır.
- D_3 vitamini (kolekalsiferol):
  Benzer kimyasal yapıya sahip kimyasal maddeler olan ve topluca D vitamini olarak adlandırılan D vitaminlerinin metabolitleri arasında alfakalsidiol (1-hidroksi kolekalsiferol), kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol), kolekalsiferol (vitamin D_3), dihidrotaşisterol (DHT) ve ergokalsiferol (vitamin D_2) yer alır. CERNEVIT, normalde insan derisinde ultraviyole ışını ile üretilen kolekalsiferol (D_3 vitamini) içerir.
  CERNEVIT bileşimindeki kolekalsiferol karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferole metabolize olduktan sonra böbreklerde hidroksile edilerek, en aktif D vitamini formu olarak kabul edilen kalsitriole (1,25-dihidroksikolekalsiferol) dönüşür.
  D_3 vitamini metabolitleri plazmada spesifik plazma proteinlerle taşınır ve plazmadaki terapötik etkinliklerini yaklaşık 3-5 gün devam ettirirler.
  Plasentadan geçer; süte dağılır.
- E vitamini (alfa-tokoferol):
  Hızla tüm dokulara dağılır ve yağ dokusunda depolanır.
  E vitamini plasentadan geçer; süte dağılır.
- C vitamini (askorbik asit):
  Vücudun sulu kompartmanlarına dağılır. Adrenal kortekste, lökositlerde, trombositlerde ve hipofiz bezinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur.
- B_1 vitamini (tiamin):
  Tiamin, en yüksek konsantrasyonları karaciğer, beyin, böbrekler ve kalp dokusunda olmak üzere tüm dokularda yaygın olarak dağılıma uğrar. Alınan miktarları günlük gereksinimden fazla olduğunda dokulardaki düzeyi normalin 2-3 katı fazla olur.
- B_2 vitamini (riboflavin):
  Plazmada proteinlere bağlanma oranı %60'dır. Plazma proteinlerine riboflavin 5-fosfat (flavin mononükleotid [FMN]) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) olarak bağlanır.
  Riboflavin aralarında gastrointestinal mukoza hücreleri, eritrositler ve karaciğer dokusu olmak üzere bir çok dokuda FMN ve FAD olarak yaygın bir şekilde dağılıma uğrar.
  Riboflavin yalnızca retina dokusunda serbest olarak depolanır; karaciğer, dalak, böbrekler ve kalpte esas olarak FAD şeklinde kısıtlı bir depolanması vardır.
  Riboflavin plasentadan geçer; süte dağılır.
- B_6 vitamini (piridoksin):
  B_6 vitamini piridoksin, piridoksal ve piridoksamin şeklinde bir çok yiyecekte bulunan ve

suda eriyebilen bir B kompleks vitaminidir. Gıdalarla alınan B_6 vitamininin bu formları insan vücudunda tiriptofan gibi bazı amino asitlerin metabolizması ile karbonhidrat ve lipid metabolizmasının, hem molekülüyle bir inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın sentezinde esansiyel ko-enzimler olan piridoksal fosfat ve piridoksamin fosfata dönüşür.
CERNEVIT'in bileşiminde bulunan piridoksin hidroklorür plazmada proteinlere bağlanmaz. Esas olarak karaciğerde ve daha az olarak kas ve beyin dokusunda depolanır.

- B_{12} vitamini (siyanokobalamin):
  B_{12} vitamini kobalt içeren B grubundan bir vitamindir. Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin B^{12} vitamininin sentetik formlarıdır.
  B_{12} vitamini karaciğere, kemik iliğine ve diğer dokulara dağılır.
  B_{12} vitamini plasentadan geçer; süte dağılır.
- B_9 vitamini (folik asit):
  Folatın serumda normal düzeyleri yaklaşık 5 ila 15 ng/ml; beyin-omurilik sıvısındaki normal düzeyleriyse yaklaşık 16 ila 21 ng/mL'dir.
- B_5 vitamini (pantotenik asit):
  Tüm dokulara konsantrasyonu 2 ila 45 mcg/g olacak şekilde dağılır.
- B_8 vitamini (biotin):
  Biotin plazmada serbest olarak ya da proteinlere bağlı olarak bulunur; esas olarak karaciğerde depolanır.
- Nikotinamid:
  Aynı zamanda niasin amid olarak da bilinen nikotinamid, B_3 vitaminin (niasin) amididir.
  Nikotinamid B vitaminleri grubundan suda çözünen bir vitamindir. İnsan vücudunda niasin nikotinamide dönüşür ve bu nedenle vitamin işlevleri açısından her ikisi de aynı şekilde iş görür. Ancak nikotinamid niasinle aynı farmakolojik ve toksik etkilere sahip değildir ve erişkinlerde günlük 3 g'dan yüksek dozlarda karaciğere toksik etkileri olabilse de kolesterolü düşürmez veya yüz/boyunda kızarmaya (flushing) neden olmaz.

<u>Biyotransformasyon:</u>

- A vitamini:
  Oral yoldan alınan retinol esterleri gastrointestinal lümende pankreas enzimlerince hidrolize edilir.
  Retinol glukuronik asitle konjuge olur; β-glukuronid enterohepatik sirkülasyona girerek okside olur ve retinal ile retinoik aside dönüşür.
  Retinoik asit dekarboksilasyona uğrar ve glukronik asitle ileri konjugasyona uğrar.
  Retinol re-esterifiye olarak esas olarak retinil palmitata dönüşür.
- D_3 vitamini (kolekalsiferol):
  CERNEVIT bileşimindeki kolekalsiferol karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferole metabolize olduktan sonra böbreklerde hidroksile edilerek, en aktif D vitamini formu olarak kabul edilen kalsitriole (1,25-dihidroksikolekalsiferol) dönüşür.
  Kalsitriolün değişik derecelerde D vitamini etkinliğinde bulunan bir çok metaboliti olduğu belirlenmiştir. Bu metabolitler şunlardır: 1α, 25-dihidroksi-24-okzo-kolekalsiferol; 1α, 23, 25-trihidroksi-24-okzo-kolekalsiferol; 1α, 24R, 25-trihidroksikolekalsiferol; 1α, 25R-dihydroxycholecalciferol-26, 23S-lactone; 1α, 25S, 26-trihidroksikolekalsiferol; 1α, 25-dihidroksi-23- okzo-kolekalsiferol; 1α, 25R, 26-trihidroksi-23- okzo-kolekalsiferol ve 1α-hidroksi-23-karboksil-24, 25, 26, 27-tetranorkolekalsiferol.
- E vitamini (alfa-tokoferol):
  Esas olarak karaciğerde olmak üzere tokoferonik asidin glukoronidlerine ve bunun γ-laktonuna yoğun biçimde metabolize olur.
- C vitamini (askorbik asit):
  C vitamini, noradrenalin ve karnitinin biyosentezi, peptit hormonların amitlenmesi ve

tirozin metabolizmasında rol oynayan mono-oksigenaz ya da di-oksigenaz etkinliği olan enzimlerle etkileşerek elektron alıp verir. Bu nedenle gerçek bir metabolizasyondan bahsedilemez. Metaboliti sayılabilecek olan dehidro-askorbat, oksalik asit, 2-O-metil askorbat ve 2-ketoaskorbitol de vücuttan idrarla atılır.

- B_1 vitamini (tiamin):
  Tiamin, plazmada ATP alarak tiamin pirofosfat (ko-karboksilaz) koenzimine hızla metabolize olur.
- B_2 vitamini (riboflavin):
  Gastrointestinal mukoza hücrelerinde, eritrositlerde ve karaciğerde fosforilasyona uğrayarak riboflavin 5-fosfata (flavin mononükleotid [FMN]) dönüşür; karaciğerde oluşan FMN ise yine karaciğerde flavin adenin dinükleotide (FAD) dönüşür.
- B_6 vitamini (piridoksin):
  Piridoksin karaciğerde metabolize olarak 4-piridoksik asit metabolitine dönüşür.
- B_{12} vitamini (siyanokobalamin):
- B_9 vitamini (folik asit):
  Folik asit karaciğerde 7,8-dihidrofolik aside daha sonra da 5,6,7,8-tetrahidrofolik aside dönüşür.
- B_5 vitamini (pantotenik asit):
- B_8 vitamini (biotin)
- Nikotinamid:
  Hücrelerde niasin, nikotinamide çok benzer yollarla nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADP) dönüşür. NAD^+ and $NADP^+$ bir dizi oksidasyon-redüksiyon enzim reaksiyonunda koenzim olarak rol oynar.

Eliminasyon:

- A vitamini:
  Retinal, retinoik asit ve diğer suda eriyebilen metabolitler idrar ve feçesle atılır.
  Retinoik asit esas olarak safra eliminasyonuyla feçes ile atılır.
  Değişikliğe uğramamış retinol genel olarak idrarla atılmamaktadır.
- D_3 vitamini (kolekalsiferol):
  Kalsitriolün serumdaki eliminasyon yarılanma süresi 9 - 10 saattir.
  D vitaminleri böbreklerden elimine edilerek idrarla ve safra yoluyla elimine edilerek feçesle atılırlar.
- E vitamini (alfa-tokoferol):
  E vitamini esas olarak safra yoluyla elimine edilerek feçesle atılır.
  İdrarla atılımı da vardır.
- C vitamini (askorbik asit):
  Askorbik asitin ortalama yarılanma süresinin 16 ila 20 gün kadar olduğuna inanılmaktadır.
  C vitamini suda çözünen bir vitamin olduğundan idrarla atılır. Askorbik asidin böbreklerden atılım için eşik plazma değerlerinin 0.8 ila 1.4 mg/dl arasında olduğu düşünülür. Bu düzeylerin üzerindeki vitamin C böbreklerden süzülerek atılır.
- B_1 vitamini (tiamin):
  Tiaminin fazlası idrarla atılır.
- B_2 vitamini (riboflavin):
  B_{12} vitamininin oral ya da IM enjeksiyonu sonrası yarılanma süresi yaklaşık 66 ila 84 dakikadır. Uygulanan bir dozun %9 kadarı değişmeden atılır; kalanın nasıl elimine edildiği bilinmemektedir.
- B_6 vitamini (piridoksin):

Plazma yarılanma süresi 15 ila 20 gün kadardır.
Esas olarak idrarla 4-piridoksik asit metaboliti şeklinde atılır.

- B_{12} vitamini (siyanokobalamin):
  B_{12} vitaminin %50 ila %98'i idarla atılır.
- B_9 vitamini (folik asit):
  Folik asitin %90'a kadar olan büyük bölümü idrarla ve az miktarlarda feçesle elimine edilir.
- B_5 vitamini (pantotenik asit):
  Yaklaşık %70'i idrarla atılır.
- B_8 vitamini (biotin):
  Biotin esas olarak idrarla değişmeden atılır.
- Nikotinamid

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Bu konu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karekteristik özellikler

- A vitamini:
  Pnömoni ve kronik nefritli hastalarda, değişikliğe uğramamış retinol da idrarla atılabilir.
- D_3 vitamini (kolekalsiferol):
  Nefritik sendromu olan ya da hemodiyaliz gören hastalarda serum D vitamini düzeyleri düşer ve dışardan alınan D vitaminlerinin plazmada en yüksek düzeylerine ulaşma zamanı uzar.
- B_2 vitamini (riboflavin):
  Hemodiyalizle eliminasyonu, böbreklerden normal yolla atılımından daha yavaştır.
  Yenidoğan bebeklerde üriner eliminasyon daha yavaş olmasına rağmen, atılan toplam miktar infantlardakiyle aynıdır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Uzun süreli parenteral beslenme sırasında CERNEVIT alan hastalarda A, D ve E vitaminlerinin plazma konsantrasyonları normal düzeylerine gelir ve bu şekilde normal sınırları içinde idame eder.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

CERNEVIT ile klinik öncesi güvenlilik çalışması yapılmamıştır.

CERNEVIT bileşimindeki her bir vitaminle yapılan güvenlilik çalışmalarında, insanlarda kullanımda olası bir potansiyel riske ilişkin bulgu bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glisin
Glikokolik asit
Soya lesitini
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

Aynı uygulama setinden birlikte uygulanacak ilaçlarla geçimliliği önceden değerlendirilmelidir. Birlikte kullanılacak ilaçların bir geçimsizliğe yol açmadığını belirlemek yönünden karışımın berrak olmasına dikkat edilmeli ve bu konuda birlikte uygulanacak ürünün Kısa Ürün Bilgisi'ne bakılmalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

CERNEVIT sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında, ışıktan korunmuş şekilde 6 saat süreyle ve buzdolabında 24 saat süreyle etkinliğini kaybetmemesine rağmen, mümkün olan en kısa sürede kullanılması önerilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunmuş olarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir karton kutu 10 veya 4 adet tip-I kahverengi cam flakon içerir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü" yönetmeliği ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir.

Flakonlar tek kullanımlıktır. **Kısmen kullanılmış flakonlar saklanmamalı,** yerel düzenlemeler doğrultusunda atılmalıdır.

"Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde anlatıldığı gibi sulandırıldıktan sonra intravenöz yoldan yavaş infüzyonla kullanılması önerilir.

İntramusküler uygulama yapılacaksa, uygulamanın derine yapılması önerilir.

İzotonik sodyum klorür veya dekstroz çözeltileri içinde infüzyonla uygulanacaksa kullanım öncesi son karışım kontrol edilmelidir. Yalnızca berrak ve partikülsüz ürünler kullanılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : Eczacıbaşı Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adresi : Cendere Yolu Pırnal Keçeli Bahçesi 34390 Ayazağa –İSTANBUL
Tel : (0212) 329 62 00
Faks : (0212) 289 92 75

Üreticiler : CLINTEC PARENTERAL S.A.

Zone Industrielle d'Amilly
45203 MONTARGIS CEDEX FRANSA

veya

BAXTER S.A.

Bd. R. Branquart 80, B-7860
LESSINES, BELÇİKA

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

115/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2004

Ruhsat yenileme tarihi: 13.02.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ