KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİBEKSOL 250 mg/250 mg/1 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

B_1 vitamini (Tiamin mononitrat)	250 mg
B_6 vitamini (Piridoksin hidroklorür)	250 mg
B_{12} vitamini (Siyanokobalamin)	1 mg

Yardımcı madde(ler):

Susuz laktoz (inek sütünden üretilir)	14 mg
Kroskarmelloz sodyum	24 mg
Ponceau 4R	0,07 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe renkli, yuvarlak, hafif bombeli, karakteristik (Vitamin B_1) kokulu, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

B_1, B_6, B_{12} vitaminlerinin birlikte eksikliğinde veya eksikliği için risk faktörü bulunan hastalarda kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Yetişkinler için: Günde 1 film kaplı tablet

TRİBEKSOL'ün çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanımı ve güvenliliği bugüne kadar test edilmemiştir.

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden renal veya hepatik yetmezlik bulunan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:
Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden, çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:
Özel bir doz önerisi verilmemiştir.

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

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Önerilen dozaj ve tedavi süresi aşılmamalıdır.

İçeriğinde yüksek dozda B_6 vitamini bulunmasından dolayı, doz aşımı ciddi nörotoksisiteye yol açabilir (bkz. Bölüm 4.9).

B_{12} vitamini habis tümörlerin büyümesini stimüle edebileceğinden, TRİBEKSOL tümör hastalarına verilmemelidir.

B_6 vitamini, tedavi amacıyla verilen levodopanın metabolizmasını hızlandırır ve bu şekilde etkisini azaltır. Bu nedenle, levodopa ile tedavi edilen hastalarda B_6 vitamini, günlük ihtiyaç olan 2 mg dozun çok üstünde dozlarda kullanılmamalıdır. Hastaya eş zamanlı olarak periferal dekarboksilaz inhibitörü veya bir levodopa ve dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonu uygulandığında bu etkileşim ortaya çıkmaz.

Leber hastalığı olanlarda optik atrofi riskini artırabileceğinden vitamin B_{12}'nin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Ciddi megaloblastik anemisi olan hastalarda vitamin B_{12} ile yoğun bir tedavi uygulandığında hipokalemi, trombositoz ve ani ölüm gelişebilir.

Bu tıbbi ürün susuz laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her bir film kaplı tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

İçeriğinde bulunan ponceau 4R yardımcı maddesinden dolayı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşimleri

B_1 vitamini (tiamin):

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

B_6 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

B_6 vitamini (piridoksin hidroklorür) aşağıdaki ilaçların etkililiğini azaltabilir:

- L-Dopa
- Altretamin
- Fenobarbital
- Fenitoin

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

B_{12} vitamini (siyanokobalamin):

İki haftadan uzun süre aşırı miktarda alkol alımı, aminosalisilatlar, kolşisin, özellikle aminoglikozidlerle kombinasyonu, histamin (H_2) reseptörü antagonistleri, metformin ve ilgili biguanidler, neomisin, kolestiramin, potasyum klorür, metildopa ve simetidin, oral kontraseptifler ve proton pompası inhibitörleri gastrointestinal kanaldan B_{12} vitamini absorbsiyonunu azaltabilir; bu tedavileri alan hastalarda B_{12} vitamini gereksinimi artar.

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

Kloramfenikol ile tedavi edilen hastalar bu ilaca zayıf cevap verebilirler. Kloramfenikol, B_{12} vitaminine verilen retikülosit yanıtını geciktirebilir veya kesebilir. Bu nedenle, bu kombinasyondan kaçınılamaması durumunda kan sayımları yakından izlenmelidir.

Laboratuvar testleri ile etkileşimler: B_1 vitamini:

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

B_6 vitamini:
Ürobilinojen: Piridoksin, Ehrlich reaktifi ile nokta testinde yanlış pozitif sonuca neden olabilir.

Yukarıda listelenenler literatür verilerine dayanmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:
TRİBEKSOL ile etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi
Gebelik döneminde kullanım için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi
Emzirme döneminde kullanım için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Bugüne kadar, bu ürünün insanlarda üreme ile ilişkili advers etkilere yol açtığını gösteren hiçbir kanıt yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:
Çok yaygın (≥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 (1<10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

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

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

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

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

Alerjik reaksiyon oluşması halinde tedavi durdurulmalıdır.

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Baş dönmesi, baş ağrısı, periferal nöropati ve polinöropati, somnolans, parestezi.

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Ürtiker ekzantem, eksantematöz döküntü, deri reaksiyonları ve anjiyoödem dahil alerjik reaksiyonlar.
Bilinmiyor: Fotosensitivite reaksiyonları, döküntü, eritem, prürit ve büllöz dermatit, akne (yüksek dozda B_{12} alınması akneye sebep olabilir).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: Anormal idrar kokusu.

Araştırmalar
Bilinmiyor: Aspartat aminotransferazda artış, kan folat düzeylerinde azalma.

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Bu ürünün önerildiği şekliyle kullanılması halinde bir doz aşımına neden olabileceğine dair hiçbir kanıt yoktur.

B_6 vitamininin aşırı dozda alımı ile meydana gelebilen nöropati, en yaygın olarak B_6 vitamininin 200 mg ila 6000 mg/gün dozları arasında aylarca veya yıllarca kronik alımndan sonra bildirilmiştir.

B_1 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, B_1 vitaminin toksik dozu bilinmemektedir.

Genel kanıt B_{12} vitamininin, uygulama şeklinden bağımsız olarak (oral, parenteral), neredeyse hiç toksik olmadığı şeklindedir. B_{12} 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 B_{12} vitamini için maksimum Tolere Edilebilir Üst Sınır (UL) belirlenmemiş ve buna paralel olarak, B_{12} vitamini için de toksik doz tanımlanmamıştır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Vitamin B_6 ve/veya vitamin B_{12} ile kombine vitamin B_1
ATC kodu: A11DB

TRİBEKSOL'ün içinde bulunan etkin maddeler hücresel enerji üretimi, protein ve nükleik asit metabolizmasında hayati öneme sahiptir.

B_1 vitamini:
B_1 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, B_1 vitamininin başlıca fizyolojik rolü, enerji sağlamak için glikozun yıkımındaki birkaç basamak için TPP'nin gerektiği karbohidrat metabolizmasındaki bir koenzim görevi görmesidir.

Bir koenzim olarak oynadığı metabolik rolün yanı sıra, B_1 vitamini, nörotransmitter fonksiyonunda ve sinir iletiminde de bir rol oynar.

B_1 vitamini, yüksek dozlarda ve özellikle B_6 ve B_{12} vitaminleriyle kombinasyon halinde, nöral stimuli iletimini baskılar ve böylece bir analjezik etki gösterebilir.

B_1 vitamini eksikliğinin erken safhalarına, gözden kaçabilecek veya kolayca yanlış yorumlanabilecek, spesifik olmayan semptomlar eşlik edebilir. Klinik yetmezlik belirtilerine, anoreksi; kilo kaybı; apati, kısa-süreli hafıza kaybı, konfüzyon ve irritabilite gibi mental değişimler; kas zayıflığı; kalp genişlemesi gibi kardiyovasküler etkiler dahildir.

Marjinal B_1 vitamini yetmezliğine sık sık eşlik eden ve takviye gerektiren durumlar, düzenli alkol tüketimi, yüksek karbohidrat alımları ve ağır fiziksel efordur.

Şiddetli B_1 vitamini yetmezliğinin fonksiyonel sonuçları kardiyak yetmezlik, kas zayıflığı ve periferal ve merkezi nöropatidir. Klinik beriberi (şiddetli B_1 vitamini yetmezliği) belirtileri yaşla beraber değişir. Yetişkinler, kuru (paralitik veya sinir), ıslak (kardiyak) veya serebral (Wernicke-Korsakoff sendromu) beriberi formları gösterebilirler. Bu rahatsızlıklar derhal B_1 vitaminiyle tedavi edilmelidirler. Endüstrileşmiş ülkelerde görülen şiddetli B_1 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_6 vitamini:
Piridoksin hidroklorür B_6 vitaminidir. Çeşitli metabolik transformasyonların koenzimi olan piridoksal fosfata dönüştürülür. Piridoksin insan beslenmesi için çok önemlidir.

B_6 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 B_6 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_6 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_6 vitamini gerekir. B_6 vitamini, ayrıca, tirozinin dopamin ve noradrenaline, triptofanın 5-hidroksitriptamine ve histidinin histamine dönüşümü için de gereklidir.

B_6 vitamini yetmezliğinin klasik klinik semptomları şunlardır:
Cilt ve mukozal lezyonlar, örneğin seboreik dermatit, glossit ve bukkal erozyonlar. Duyusal rahatsızlıklara, polinöropatilere neden olan sinir dejenerasyonuyla beraber periferal nörit.
Elektroensefalografik anormalliklerle beraber serebral konvülsiyonlar.
Mikrositozla beraber hipokromik anemi.
Lenfosit çoğalması ve matürasyonunda, antikor üretimi ve T -hücresi faaliyetlerinde bozulma.
Depresyon ve konfüzyon.
Trombosit fonksiyonu ve pıhtılaşma mekanizmalarında bozulma.

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

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

B_6 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_6 vitamini dozlarıyla tedavi edilir (premenstrual sendrom, karpal tünel sendromu, depresyonlar ve diyabetik nöropati).

30-100 mg/gün arasındaki konsantrasyonlarda bulunan B_6 vitamini, genellikle hamilelikte bulantı ve kusmanın birinci sıra tedavisi olarak reçete edilir.

Uygun dozlarda uygulanan B_6 vitamini, hastaları, radyasyon tedavisinin yan etkilerine karşı da korur.

B_{12} vitamini (kobalamin):

B_{12} 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 adenozilkobalamin gerektirir. B_{12} yetmezliğinde, B_{12}'ye bağlı metiltransferazın yavaşlamasının bir sonucu olarak serumda folat akümüle olabilir. Normal kan oluşumu ve nörolojik fonksiyon için uygun ve yeterli miktarda B_{12} tedarik edilmesi önemlidir. B_{12} vitamini, sinaptik boşluktaki katekolaminlerin, yani noradrenalin ve dopaminin yıkımında önemli bir rol oynayan katekol-O-metil transferaz için bir kofaktördür.

Yüksek B_{12} vitamini dozlarının (B_1 ve B_6 vitaminleriyle kombinasyon halinde), bir analjezik etkisi vardır.

Klinik olarak gözlemlenebilir B_{12} yetmezliğinin majör nedeni pernisyöz anemidir. B_{12}'nin hematolojik etkileri, enerji ve egzersiz toleransında azalma, fatig, nefes darlığı ve palpitasyonlar 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_{12} takviyesi ile yapılan tedaviyle tamamen düzelirler.

Klinik olarak gözlemlenebilir B_{12} yetmezliği bulunan kişilerin %75-90'ında nörolojik komplikasyonlar vardır ve vakaların sadece yaklaşık %25'i B_{12} yetmezliğinin klinik belirtisi olabilir. Ekstremitelerde (alt ekstremitelerde daha fazla) görülen duyusal 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 düzelip düzelmemeleri bu komplikasyonların mevcut bulunma sürelerine bağlıdır.

B_1, B_6 ve B_{12} vitaminlerinin farmakolojik dozlardaki bileşiminden oluşan TRİBEKSOL, antaljik, 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 TRİBEKSOL, söz konusu vitaminlerin tek tek kullanılması ile sağlanacak etkinin çok üstünde bir etki gösterir.

Özet olarak: B_1 vitamini, doğru karbonhidrat metabolizması için esastır ve alfa keto asitlerin dekarboksilasyonunda önemli bir rol oynar. Bir koenzim olarak metabolik görevinin yanı sıra, B_1 vitamini nörotransmiter işlevde ve sinir iletiminde de rol oynar. Sinir sistemi ve kalp, B_1

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.

B_6 vitamini (piridoksin ve ilgili bileşikler), amino asitler, glikojen ve lipidlerin metabolizmasında ve hem nükleik asitlerin sentezinde koenzim olarak görev yapar.

Klasik B_6 vitamini eksikliği semptomları ciltte ve mukozal lezyonlar (örn. seboreik dermatit), mikrositik anemi, serebral konvülsiyonlar, depresyon ve konfüzyondur.

B_{12} 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 B_{12} takviyesi normal kan oluşumu ve nörolojik fonksiyon açısından esastır.

Klinik olarak gözlemlenebilir B_{12} eksikliğinin temel nedeni pernisiyöz anemidir. B_{12} eksikliğinin hematolojik etkileri, yaygın anemi semptomunun aşamalı olarak başlangıcı ile ilişkili cilt solgunluğunu kapsar. Nörolojik komplikasyonlar, klinik olarak gözlemlenebilir B_{12} eksikliği bulunan bireylerde yaygındır ve ekstremitelerde duyusal bozuklukları içerir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

B_1 vitamini (tiamin):

Emilim:

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

B_1 vitamini ihtiyacı, karbohidratların alımıyla doğrudan ilişkilidir: 1.000 kalori başına 0,5 mg. Yüksek kalorili ve özellikle yüksek karbohidratlı besin alımı, orantılı olarak tiamin gereksinimini artırır.

Dağılım:

B_1 vitamini vücut dokusuna geniş olarak yayılır ve anne sütünde görülür. Hücre içerisinde tiamin çoğunlukla difosfat olarak bulunur. Yetişkin insanlardaki toplam ortalama B_1 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 (0,2-0,76) ve beyin (0,14-0,44) izler. Omurilik ve beyindeki B_1 vitamini seviyesi periferal sinirlerdekinin yaklaşık iki katıdır. Tam kan B_1 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. B_1 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. B_1 vitamini alımı 100 g vücut ağırlığı başına yaklaşık 60 mcg olduğunda (veya 70 kg başına 42 mg) ve toplam vücut B_1 vitamini 2 mcg/g'ye geldiğinde (veya 70 kg başına 140 mg), dokuların birçoğunda bir plato düzeyine ulaşılır.

Kan-beyin bariyeri dahilinde gerçekleşen B_1 vitamini aktarımında, iki farklı mekanizma daha rol oynar. Ancak kan-beyin bariyerindeki doyurulabilir mekanizma, bağırsakta görülen enerjiye-bağlı mekanizmadan ve membrana-bağlı fosfatazlara dayalı olan ve serebral korteks hücrelerinde görülen aktif taşıma sisteminden farklıdır. Tiamin pirofosfat (TPP)'ın immunohistokimyasal dağılımı sinir iletiminde rol oynadığını göstermektedir.

Biyotransformasyon:
Oral (veya parenteral) tiamin, dokularda, hızla disfosfata ve daha az miktarda trifosfat esterlerine dönüşür. Doku ihtiyaçlarını, bağlanma ve saklama kapasitesini aşan B_1 vitaminin tümü idrarda hızla atılır. Sıçanlarda, tiaminin 10 mcg/100 mg vücut ağırlığı (veya 70 kg başına 7 mg) parenteral alımının, olması gereken normal doku seviyelerinden daha az miktarda olsa da büyüme için yeterli olduğu kanıtlanmıştır. Sinirlerin stimülasyonu, tri ve difosfatazlardaki eş zamanlı bir düşüşle birlikte tiamin veya monofosfat salıverilmesine neden olur.

Eliminasyon:
Tiamin vücutta kayda değer miktarda depolanmaz, vücudun gereksiniminden fazlası değişmemiş tiamin veya metabolitler olarak idrarla atılır. İnsanlarda, 2,5 mg'dan daha yüksek oral dozlar uygulandığında, üriner B_1 vitamini atılımında küçük bir artış olur. Vücuttaki B_1 vitamini yarı-ömrü 10-20 gündür. Serbest B_1 vitamini ve az miktarda tiamin difosfat, tiokrom ve tiamin disülfite ek olarak, sıçan ve insanların idrarında yaklaşık 20 veya daha fazla B_1 vitamini metaboliti rapor edilmiştir, ancak bunlardan sadece altı tanesi gerçekten belirlenip tanımlanabilmiştir. Metabolitlerin atılan B_1 vitaminine kıyasla oranı, B_1 vitamini alımının düşmesiyle birlikte artar.

B_6 vitamini (piridoksin):
Emilim:
Piridoksin hidroklorür, gastrointestinal kanaldan emilir ve piridoksal fosfat ile piridoksamin fosfat aktif formlarına dönüştürülür. B_6 vitamininin çeşitli diyet formları, başta jejenum ve ileumda (bağırsak) olmak üzere, pasif difüzyona bağlı fosforilasyon aracılığıyla intestinal mukoza hücrelerince absorbe edilir.

Dağılım:
Piridoksin hidroklorür, plasenta bariyerini geçer ve anne sütünde görülür. B_6 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-l-fosfata dönüştüren enzim olan fosforilazda, vücut B_6 vitamininin büyük bir kısmı bulunur. Vücutta bulunan B_6 vitamininin yaklaşık yarısı, iskelet kasının fosforilazını yansıtabilir. PLP, plazmada bir PLP-albümin kompleksi olarak ve eritrositlerde hemoglobinle

bağlantılı olarak bulunabilir. Eritrositteki PL konsantrasyonu, plazmada bulunan konsantrasyonun 4-5 katı kadar fazladır.

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

Eliminasyon:
Normalde, majör atılım ürünü 4-piridoksik asittir; bu da idrardaki B_6 bileşiklerinin yaklaşık yarısına tekabül eder. B_6 vitamininin daha yüksek dozlarıyla, diğer B_6 vitamini formlarının oranı da artar. Çok yüksek piridoksin dozlarında, dozun büyük bir kısmı, değişmemiş olarak idrar ile atılır. B_6, muhtemelen, feçeste de sınırlı miktarda atılır, ancak bağırsaktaki mikrobik B_6 sentezinden dolayı miktarının tayin edilmesi zordur.

B_{12} vitamini (kobalamin):
Emilim:
Kobalaminlerin bağırsaktan emilimi, glikoprotein iç faktörüne bağlıdır. Yukarıda da değinilmiş olduğu gibi, B_{12} vitamini ve kobalamin terimleri, yüksek miktarda kobalt içeren bileşiklerden (korrinoidler) oluşan bir grubun üyelerinin tümüne atıf yapar. Korrinoidler, insan metabolizmasında aktif olan iki kobalamin koenzimine dönüşebilirler. Siyanokobalamin, piyasada mevcut bulunan B_{12} vitamini formudur.

Kobalaminler, aktif mekanizma (protein aracılı) ve difüzyon tipi mekanizma olmak üzere iki farklı mekanizma ile absorbe edilebilir. B_{12} vitamininin küçük miktarları intakt bir mide, intrinsik faktör (gıda ile stimüle edildikten sonra mide pariyetal hücrelerinden salgılanan bir glikoprotein), pankreatik yeterlilik ve normal fonksiyona sahip terminal ileuma gereksinimi olan aktif proses aracılığıyla absorbe olur. Midede, gıdaya bağlı B_{12}, asit ve pepsin karşısında proteinlerden ayrılarak dağılır. Daha sonra, serbest kalan B_{12}, tükürük bezleri ve gastrik mukoza aracılığıyla salgılanan R proteinlerine (haptokorrinler) bağlanır. İnce bağırsakta, pankreatik proteazlar R proteinlerini kısmen bozundururlar ve serbest kalan B_{12} intrinsik faktöre bağlanır. Ortaya çıkan intrinsik faktör ve B_{12} kompleksi, ileal mukozada spesifik reseptörlere bağlanır; kompleksin internalizasyonundan sonra, B_{12} enterosite girer. Yaklaşık 3 ilâ 4 saat sonra, B_{12} dolaşıma dahil olur. 10 mcg'ye kadar olan doz seviyelerinde, bu mekanizmanın etkililiği yaklaşık %50'dir. 10 mcg'den yüksek doz seviyelerinde, emiliminin verim ve etkililiği düşer. İkinci absorpsiyon mekanizması çok düşük bir hızda difüzyon yoluyla gerçekleşir ve yaklaşık %1'e tekabül eden bir verim ve etkililik gösterir ve sadece 100 mcg seviyesini aşan oral dozlarda kantitatif olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç alınmasını sağlar.

İntrinsik faktörde bir yetmezlik varsa (pernisiyöz anemideki durum), B_{12} malabsorpsiyonu ortaya çıkar; bu rahatsızlık tedavi edilmezse, potansiyel olarak düzeltilemez nörolojik hasar ve yaşamsal tehlike teşkil eden anemi ortaya çıkar.

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

Biyotransformasyon:
B_{12} vitamini, intestinal mukozadan geçerken, vitamini hücrelere ulaştıran plazma taşıyıcı proteini transkobalamin II'ye aktarılır. Kobamid koenzimlerinin rol oynadıkları spesifik biyokimyasal reaksiyonlar iki tiptir: (1) kobalt atomuna kovalent bağlı olan 5-deoksiadenozin içerenler (adenozilkobalamin) ve (2) merkezi kobalt atomuna bağlı bir metil grubu bulunanlar (metilkobalamin). Koenzim metilkobalamin, bir folik asit kofaktöründen homosisteine bir transmetilasyon katalize eder ve metionin oluşturur. Bu reaksiyon, nükleik asit sentezi için önemli olan diğer tek karbon transferi reaksiyonları için metillenmemiş folat kofaktörünün serbest kalmasını sağlar. Diğer kobalamin koenzimi deoksiadenozilkobalamin, belirli aminoasitler ve tek-zincirli yağ asitlerinin bozunmasına ilişkin yolaktaki bir reaksiyon olan, metilmalonil-koenzim A'nın süksinil-koenzimi A'ya dönüşümünü katalize eder.

B_{12} vitamini yetmezliği, makrositik, megaloblastik anemiye, omurilik, beyin, optik ve periferal sinirlerin demyelinasyonu kaynaklı nörolojik semptomlara ve diğer daha az spesifik semptomlara (örneğin dil ağrısı, güçsüzlük) neden olur. Aneminin bulunmadığı durumlarda ve özellikle yaşlılarda, B_{12} vitamini yetmezliği nöropsikiyatrik belirtilere yol açar.

Eliminasyon:
Üriner, biliyer ve fekal yollar, temel atılım yolaklarıdır. Üriner atılım için sadece bağlanmamış plazma kobalamini mevcuttur ve dolayısıyla serbest kobalaminin glomerüler filtrasyonu aracılığıyla gerçekleşen üriner atılım minimum düzeyde seyreder: 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 B_{12} vitamininin enterohepatik dolaşımı, intrinsik faktör aktivitesindeki yetersizlikten dolayı pernisiyöz anemi bulunması halinde gerçekleşmez. Vücuttaki toplam kayıp, gün başına 2-5 mcg

arasında değişir. Dolayısıyla, günlük B_{12} vitamini kaybı, toplam boyuttan bağımsız olarak, vücut havuzunun yaklaşık %0,1'ine tekabül eder (%0,05-0,2 aralığında).

Özet olarak: B_1 vitamini, bir taşıyıcı aracılı taşınım ile gastrointestinal kanaldan ve daha yüksek konsantrasyonlarda pasif difüzyon yoluyla iyi bir şekilde emilir. B_1 vitamini vücut dokularında yaygın olarak dağılır. B_1 vitamininin plazma yarılanma ömrü 24 saattir ve vücutta büyük ölçüde depolanmaz. Mideye alınan aşırı tiamin, serbest vitamin veya metabolitleri halinde idrar yoluyla atılır.

B_6 vitamini, gastrointestinal kanalda iyi bir şekilde absorbe edilir. B_6 vitamini bütün vücut dokularında yaygın olarak dağıtılır. B_6 vitamini emilir emilmez etkin koenzim hali olan piridoksal 5-fosfata dönüştürülür. Kas, piridoksal 5-fosfat için başlıca depolama yeridir. B_6 vitamininin başlıca vücut dışkısı, idrardaki B_6 vitamini bileşiklerinin yaklaşık olarak yarısını oluşturan 4-piridoksik asittir.

B_{12} vitamini bir etkin (protein aracılı) ve bir difüzyon tipi mekanizma aracılığıyla emilir. Az miktarda B_{12} vitamini, sağlıklı mide, intrinsik faktör, pankreas yeterliliği ve normal bir şekilde işlev gören terminal ileum gerektiren aktif proses aracılığıyla emilir. B_{12} vitamini vücut dokularında yaygın bir şekilde dağıtılır. İdrar yolu, safra yolu ve fekal yol başlıca atılım yollarıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Bu ürünle yapılmış spesifik bir çalışma yoktur, münferit bileşenlerinin preklinik güvenliliği, geniş ölçüde belgelenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Povidon K 90
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Susuz laktoz (inek sütünden üretilir)
Magnezyum stearat

Film kaplama maddeleri:
Opadry 0Y-24931 pink

- Hidroksipropil metilselüloz
- Titanyum dioksit
- Polietilen glikol 400
- Ponceau 4R
- İndigokarmin
- Kinolin sarısı

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü
48 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
PVC/PVDC Al blister ambalajda 30 ve 50 film tablet

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
Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No: 1
34303 Küçükçekmece / İstanbul
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI
139/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 29.07.1986

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ