

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 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:**

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden renal veya hepatik yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden renal veya hepatik yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

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

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
- Gebelik döneminde

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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.

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

Siyanokobalamin:

Kloramfenikol , Vitamin B₁₂'nin terapötik etkisini azaltabilir.

Kolşisin, Vitamin B₁₂'nin serum konsantrasyonunu azaltabilir.

Tiamin:

Etanol, tiamin absorpsiyonunu azaltır.

Sikloserin, hidralazin ve penisilamin tiamin antagonistleridir.

Piridoksin:

Piridoksin, steroid hormonlarının etkilerini azaltabilir. İzoniazid, piridoksinin idrarla atılımını artırır.

Piridoksin, altretaminin terapötik etkisini azaltabilir. Özellikle, altretamin sisplatin ile kombinasyon halinde kullanıldığında tedaviye yanıt verme süresi azalabilir.

Piridoksin yüksek dozlarda (örn. 200 mg / gün), barbituratların metabolizmasını artırabilir.

Piridoksin yüksek dozlarda (örneğin, günde 80 mg ila 200 mg) , fosfenitoin ve fenitoinin metabolizmasını artırabilir.

Piridoksin, Levodopa'nın terapötik etkisini azaltabilir. Piridoksin ve levodopanin birlikte kullanımından (bir dopa dekarboksilaz inhibitörü yokluğunda) kaçınılmalıdır. Bir dopa dekarboksilaz inhibitörünün (örn., Karbidopa) levodopa ile kullanılması, esas olarak bu etkileşimin riskini ortadan kaldırır.

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 levodopanın 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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

BENEVRON BF'in gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

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

Laktasyon dönemi

BENEVRON BF laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

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)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Hipersensitivite reaksiyonları (zellikle parenteral uygulama sonrası), kaşıntı, ürtiker, kurdeşen, anjiyoödem, karın ağrısı, solunum sıkıntısı, taşikardi, çarpıntı ve şok gibi belirtileri olan allerjik (rtiker, yüz demi, 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 dem, 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: Gaz, anoreksia, bulantı, karın şişliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor:, Eritem, döküntü, kaşıntı

Solunum sistemi, torasik ve mediastinal bozukluklar

Bilinmiyor: Bronkospazm

Süpheli 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vitamin B Kompleksi

ATC Kodu: A11EA

Vitamin B₁ (tiamin nitrat), organizmanın büyümesi ve gelişimi için gereklidir. Mental ve fiziksel etkinliği artırır. Detoksifikasyon etkisi vardır. Nöral doku metabolizmasını geliştirir. Tiamin, özellikle nöral ve musküler dokularda karbonhidrat ve enerji metabolizmasında önemli rol oynayan enzim serilerinin koenzim yapısına katılır. Tiamin eksikliği, beriberi sendromu (spesifik polinevrit) gelişimine ve Wernicke sendromuna neden olur.

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

düzeltilmesini sağlar.

Vitamin B₆ (piridoksin hidroklorür), mental ve fiziksel etkinliği artırır, kan glikozu düzeylerini düzenler. Tiroid bezi, adrenal bezler ve genital bezin çalışmasını normalize eder. Beyin dokularında metabolizma proseslerini geliştirir. Daha güçlü bir nöral sistem oluşturur ve ayrıca bir antidepresandır. Santral ve periferik nöral sistem hastalıklarında olumlu etkilere sahiptir. Piridoksin eksikliği anemi, dermatit ve spazmlara neden olur.

Vitamin B₉ (folik asit) büyümenin normal akışı için, doku proseslerinin gelişimi için, kan oluşumu ve embriyogenez için gereklidir. Mental ve fiziksel etkinliği artırır. Midede hidroklorik asit üretimini uyarır. Gebeliğin başlangıcında folik asit alınması gerekir. Folik asit iyonlaştırıcı radyasyon etkisiyle medikal preparatların neden olduğu anemi ve lökositopenide kullanılır. Folik asit, B grubu vitaminlerin bir üyesidir. Folik asit, vücutta tetrahidrofolata indirgenir. Tetrahidrofolat, purin ve pirimidin nükleotidlerinin dolayısıyla DNA sentezi dahil çeşitli metabolik işlemlerin bir koenzimidir; ayrıca bazı amino asit dönüşümlerinde ve format oluşumunda ve kullanımında rol alır. Eksikliği, megaloblastik anemi ile sonuçlar.

Vitamin B₁₂ (siyanokobalamin) immün sistemi düzenleyici, antialerjik ve ateroskleroz karşıtı etkilere sahiptir. Arteriyel basıncı normalize eder. Nöral doku yapısını yeniler, üreme fonksiyonunu geliştirir. İştahı artırır. Vitamin B₁₂, farklı aminositlerin sentezine katılır. Karaciğer fonksiyonu ve sinir sistemi üzerinde yararlı etkilere sahiptir. Fibrilasyon proseslerini, karbonhidrat ve yağ metabolizmasını aktive eder. Vitamin B₁₂ karaciğerde birikebilir. Vitamin B₁₂ eksikliği, kötü huylu anemi ve sinir sisteminde dejeneratif değişimlere neden olur.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Tiamin mononitrat (Vitamin B₁)

Emilim:

B₁ vitamini, büyük kısmı proksimal ince bağırsakta olmak üzere insanlarda hızlı absorbe olur. Absorbsiyonda iki farklı mekanizma rol oynar. Absorbsiyonunda iki farklı mekanizma rol oynar. İlki düşük fizyolojik konsantrasyonlarda (< 2µm) taşıyıcı aracılı transport yoluyla, diğerİ ise daha yüksek konsantrasyonlarda pasif difüzyon yoluyla gerçekleşir. Absorbsiyon genellikle yüksektir ancak, insanlardaki intestinal absorbsiyon hız 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 arttırır.

Dağılım:

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 µg/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 µg olduğunda (veya 70 kg başına 42 mg) ve toplam vücut B₁ vitamini 2 µg/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 fosfatazlarla dayalı olan ve serebral korteks hücrelerinde görülen aktif taşıma sisteminden farklıdır.

Biyotransformasyon:

Oral (veya parenteral) tiamin, dokularda, hızla difosfata ve daha az miktarda trifosfat esterlerine dönüşür. Doku ihtiyaçlarını, bağlanma ve saklama kapasitesini aşan B₁ vitamininin tümü idrarla hızla atılır

Eliminasyon:

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 artırır. 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:

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:

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 hemoglobinle bağlantılı olarak bulunabilir. Eritrositteki PL konsantrasyonu, plazmada bulunan konsantrasyonun dört beş katı kadar büyüktür.

Biyotransformasyon:

PLP ve PMP piridoksinin aktif metabolitleridir ve transmisyon 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, 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 bozundurlar ve serbest kalan B₁₂ intrinsik faktöre bağlanır. Ortaya çıkan intrinsik faktör ve B₁₂ kompleksi, ileal mukozada spesifik reseptörlere bağlanır; kompleksin internalizasyonundan sonra, B₁₂ enterosite girer. Yaklaşık 3 ilâ 4 saat sonra, B₁₂ dolaşıma dahil olur. 10 µg'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 µg 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 eksikliğin 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 µg 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 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.

Eliminasyon:

Üriner, bilyer ve fekal yollar, temel atılım yollarıdır. Üriner atılım için sadece bağlanmamış plazma kobalaminini mevcuttur ve dolayısıyla serbest kobalaminin glomerüler filtrasyonu aracılığıyla gerçekleşen üriner atılım minimum düzeyde seyrederek: Gün başına 0,25 µg'ye kadar olan seviyelerde değişen oranlarda. Günde yaklaşık 0,5-5µg kobalamin, temelde safra olmak üzere sindirim sistemine salgılanır; en az %65-75'i, intrinsik faktör mekanizması yoluyla ileumda tekrar absorbe olur. Safra ve diğer intestinal sekresyon kanallarında gerçekleşen bu efektif B₁₂ enterohepatik dolaşımın geri dönüşümü, intrinsik faktör aktivitesindeki yetersizlikten dolayı pernisiyöz anemi bulunması halinde işlev göstermez.

Vücuttaki toplam kayıp, gün başına 2-5 µg arasında değişir. Dolayısıyla, günlük 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-metiltetrahidrofolata 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

24 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 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