KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENEDAY 250/250/1/300 mg enterik kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

B_1 Vitamini	250 mg
B_6 Vitamini	250 mg
B_{12} Vitamini	1 mg
Alfa Lipoik Asit	300 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum bikarbonat	1,38 mg
Sodyum lauril sülfat	0,575 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet.

Beyaz, oblong, bikonveks enterik kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

B_1, B_6, B_{12} vitaminlerinin yetersizliği için risk faktörü bulunan hastalarda ve/veya zihinsel ve bedensel çabuk yorulma, unutkanlık, sinirlilik, kuvvetsizlik, titreme gibi genel preklinik şikayetleri olan hastalarda,

• Nevrit, polinevrit, nöropatik ağrı, diyabetik nöropati, nevralji, zona, tremorda,

• Artrit, periartrit, siyatik, lumbalji, artralji, miyalji, kramplar ve romatizmal ağrılar gibi diğer ağrılı durumlarda,

• Kardiyomiyopati, ameliyat sonrası kusmalar, radyasyon hastalığı, ateşli romatizma ve özellikle alkolizm sırasında görülen kronik intoksikasyonlarda tedaviye yardımcı olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Profilaksi için günde 1 defa 1 tablet, tedavi için günde 2-4 tablettir.

Semptomlar hafifleyince doz azaltılabilir.

Uygulama şekli:

BENEDAY enterik kaplı tabletler çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile mide boşken yutulmalıdır. Gıdalarla birlikte alınımı alfa lipoik asit emilimini azaltabilir. Bu nedenle, özellikle gastrik boşalma süresi uzamış hastalarda BENEDAY kahvaltıdan yarım saat önce alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden renal veya hepatik yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir (4.3 bölümüne bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adölesanlarda kullanımına ait yeterli klinik deneyim olmadığından, BENEDAY çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Geriyatrik popülasyon:

Özel bir doz önerisi verilmemiştir.

Diğer:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yüksek düzeyde B_6 vitamini (piridoksin hidroklorür) içermesinden dolayı ürün, daha yüksek doz seviyelerinde ya da önerilenden daha uzun bir süre boyunca alınmamalıdır. $_{B6}$ vitamini (piridoksin hidroklorür) önerildiği gibi alınmadığı takdirde (doz aşımı tehlikesi, "Doz aşımı" bölümüne bakınız), ciddi nörotoksisite görülebilir.

B6 vitamini, tedavi amacıyla verilen levodopanın yıkılımım hızlandırır ve onun etkisini azaltır. Bu nedenle levodopa ile tedavi edilen hastalarda B_6 vitamini, günlük ihtiyaç olan

2 mg dozun birkaç katı üzerinde kullanılmamalıdır. Hastaya periferal dekarboksilaz inhibitörü veya levodopa ve periferik dekarboksilaz inhibitörü kombinasyonu uygulandığında bu etkileşim söz konusu değildir.

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.

Vitamin B_{12} konsantrasyonunun azalması ya da maksimum doz alımı ile konsantrasyonda anormal düşüş olması durumunda, 3 aydan daha uzun süre yetersiz tedavi alınırsa geri dönüşümsüz nörolojik hasar meydana getirebilir.

Folat eksikliği; gösterilmemiştir ancak, terapötik cevabı gölgeleyebilir.

İçeriğindeki alfa lipoik asit nedeniyle BENEDAY uygulaması sonrasında klinik önemi olmayan anormal idrar kokusu gözlenebilir.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her dozda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

B_1 vitamini (tiamin):

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

Laboratuvar testi enterferansları

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

B_6 vitamini (pridoksin):

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

- Sikloserin
- Hidralazinler
- İsoniazid

- Desoksipiridoksin
- D-penisilamin
- Oral kontraseptifler
- Alkol

Yüksek dozda alman B6 vitamini, levodopanın etkisini önlemektedir (Bkz. Uyanlar/Önlemler).

B_{12} vitamini:

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

Antibiyotikler, serum ve eritrosit B_{12} vitamini konsantrasyonu mikrobiyolojik ölçüm metodunu etkileyebilir ve yalancı düşük sonuçlara neden olabilir.

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 büyük miktarda C vitamininden sakınmak gerekir.

Alfa Lipoik Asit:

BENEDAY ile birlikte kullanıldığında sisplatinin etkisi azalabilir.

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

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

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

Düzenli olarak alkol tüketimi, nöropatik klinik tablonun gelişmesi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür ve dolayısıyla BENEDAY ile tedavinin başarısını da olumsuz bir şekilde

etkileyebilir. Bu nedenle, diyabetik nöropati şikayeti olan hastaların olabildiğince alkol almaktan kaçınmaları önerilir. Bu durum aynı zamanda tedaviye ara verilen dönemler için de geçerlidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

BENEDAY ile etkileşim çalışması yapılmamıştır. Yukarıda listenenler bibliyografik verilere dayanmaktadır.

BENEDAY ayrıca 18 yaşın altındaki çocuklar için kontrendikedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Vitamin B_1, B_6, ve/veya B_{12}'nin hormonal doğum kontrol yöntemlerine etkisi yoktur. Ancak diğer kontrol metotları hakkında çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

BENEDAY, "Önerilen Günlük Besin Alım Miktarını" büyük ölçüde aşan yüksek doz B_6 vitamini içermesinden dolayı, hamilelik döneminde kullanım için kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

BENESDAY,"Önerilen Günlük Besin Alım Miktarını" büyük ölçüde aşan yüksek doz B6 vitamini içermesinden dolayı, emzirme döneminde kullanım için kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

B_1, B_6 ve B_{12} ile yapılmış fertilite çalışması bulunmamaktadır.

Alfa lipoik asit ile hayvanlarda yapılmış üreme toksikolojisi çalışmaları, üreme yeteneği/fertilite üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

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

B_1 vitamini/B_6 vitamini/B_{12} vitamini

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar*

Bilinmiyor: Hırıltılı solunum

*Yalnızca alerjik reaksiyon bağlamında

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: İshal, dispepsi, bulantı, karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Döküntüler, eritem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Anormal idrar kokusu

Araştırmalar

Bilinmiyor: Aspartat aminotransferazda artış, kan folat düzeylerinde azalma

Alfa lipoik asit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Çok seyrek: Tat duyusunda değişiklik ve bozukluk

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; 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 hiç bir kanıt yoktur.

B vitamin kompleksi

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

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

Alkol ile birlikte 10 ila 40 g arasındaki alfa lipoik asit oral dozlarının kazara veya intihar amaçlı alımından sonra bazen ölümle sonuçlanabilen ciddi intoksikasyon görülmüştür. Böyle bir intoksikasyonun klinik görünümü, başlangıçta psikomotor huzursuzluk veya bilinç bulanıklığı, daha sonra genellikle jeneralize nöbet ve laktik asidoz gelişimidir. Ayrıca, alfa lipoik asit yüksek dozları ile intoksikasyon sonucu, hipoglisemi, şok, rabdomiyoliz, hemoliz, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), kemik iliği depresyonu ve çoklu organ yetersizliği bildirilmiştir.

Tedavi:

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC Kodu: A11EX

BENEDAY etkin madde olarak B_1, B_6 ve B_{12} vitamini ve alfa lipoik asit içerir ve oral yoldan kullanılır. BENEDAY'in içinde bulunan etkin maddeler hücresel enerji üretimi, protein ve nükleik asit metabolizmasında hayati öneme sahiptir.

B1 vitamini:

B1 vitamininin koenzimatik formu olan tiamin pirofosfat (TPP), iki temel metabolik reaksiyon tipinde rol oynar: α-ketoasitlerin *(örneğin piruvat, a-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 ko-enzim görevi görmesidir.

Bir ko-enzim 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 (Wemicke-Korsakoff sendromu) beriberi formları gösterebilirler. Bu rahatsızlıklar derhal B1 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:

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 İlk basamağı katalize eden δ-aminolevulinate sentaz için ve homosisteinden sisteine kadar transsülfurasyon 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 matürasyonununda, antikor üretimi ve T-hücresi faaliyetlerinde bozulma.

Depresyon ve konfuzyon.

Trombosit fonksiyonu ve pıhtılaşma mekanizmalarında bozulma.

Birçok ilaç piridoksin antagonistleri olarak işlev gösterdiği için B_6 vitamini eksikliği de gözlemlenir. Bunlar arasında:

- Sikloserin, bir antibiyotik
- Hidralazinler
- İsoniazid. bir tüberkülo statik
- 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 rejenarasyonu için önem teşkil eden bir reaksiyon) ve L-metilmalonil-CoA mutaz. Metionin sentaz, nihayetinde metionin ve tetrahdirofolat 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 rahatsızlılar (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_{12} vitamini eksikliği görülme riski taşıyan hastalara özel dikkat gösterilmelidir:

- Yaşlı insanlar
- Veganlar ve vejeteryanlar
- HIV pozitif hastalar
- Gastrointestinal hastalıkları bulunan hastalar
- Otoimmünite gösteren veya ailesinde bir pernisyöz anemi vakası görülmüş olan hastalar

B_1, B_6 ve B_{12} vitaminlerinin farmakolojik dozlardaki bileşimi 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 birbirini tamamlarlar. Sonuç olarak söz konusu vitaminlerin tek tek kullanılması ile sağlanacak etkinin çok üstünde bir etki gösterir.

Alfa lipoik asit:

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

Diabetes mellitusa bağlı hiperglisemi, kan damarlarının matriks proteinlerinde glukoz birikimine yol açar ve "İleri Glikozilasyon Son Ürünleri" denen oluşuma neden olur. Bu işlem, endonöral kan akımı azalmasına ve periferal sinirlere hasar veren serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması ile bağlantılı endonöral hipoksi/iskemiye neden olmaktadır. Ayrıca, periferik sinirde antioksidan ajanların (glutatyon gibi) tükenmesi de gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, streptozotosin ile oluşturulmuş diyabet, sonrasında yukarıda tanımlanan biyokimyasal olaylara neden olmuştur. Alfa lipoik asit, bu işlemlerle etkileşerek, İleri Glikozilasyon Son Ürünleri'nin oluşumunda azalmaya, endonöronal kan akımında iyileşmeye, antioksidan özellikteki glutatyonun fizyolojik düzeylere yükselmesine neden olmuş ve diyabetik sinirde serbest oksijen radikalleri için antioksidan olarak etki göstermiştir.

Deneylerde görülen bu etkiler, periferik sinir fonksiyonlarının alfa lipoik asit ile düzeltilebileceği teorisini desteklemektedir. Bu durum, diyabetik polinöropatide, yanma hissi, ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi parestezi, his bozuklukları ile gözlenen duyusal bozukluklar için uygundur.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

B1 vitamini (tiamin):

Emilim:

B_1 vitamini, büyük kısmı proksimal ince bağırsakta olmak üzere insanlarda hızlı absorbe olur. Bir tanesi düşük fizyolojik konsantrasyonlarda (<2 µm) bir taşıyıcı (carrier) temelli taşıma yoluyla, diğeri ise daha yüksek konsantrasyonlardan pasif difüzyon yoluyla gerçekleşen iki mekanizma vardır. Absorpsiyon genellikle yüksektir, ancak insanlardaki intestinal absorpsiyon hız açısından sınırlıdır.

B_1 vitamini ihtiyacı, karbonhidratların alımıyla doğrudan bağlantılıdır: 1000 kalori başına 0,5 mg. Yüksek kalorili ve özellikle yüksek karbonhidratlı besin alımı, bağlantılı olarak tiamin gereksinimini arttırır.

Dağılım:

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 (0,20-0,76) ve beyin (0,14-0,44) izler. Omurilik ve beyindeki B_1 vitamini seviyesi periferal sinirlerdekinin yaklaşık iki katıdır. Tam kan B_1 vitamini, 5-12µg/100 mL aralığında değişir; %90'ı kırmızı kan hücreleri ve lökositlerde bulunur. Lökositlerde bulunan konsantrasyon, kırmızı kan hücrelerinde bulunan konsantrasyondan 10 kat daha fazladır. B_1 vitaminin vücuttaki yapım ve yıkım hızı nispeten daha yüksektir ve hiçbir zaman dokularda yüksek miktarda depolanmaz. Dolayısıyla sürekli tedarik edilmesi gerekir. Yetersiz alım, biyokimyasal ve ardından klinik yetmezlik belirtilerine neden olabilir. B_1 vitamini alımı 100 g vücut ağrılığı başına yaklaşık 60 µg olduğunda (veya 70 kg başına 42 mg) ve toplam

vücut B_1 vitamini 2µg/g'ye geldiğinde (veya 70 kg başına 140 mg), dokuların birçoğunda bir plato düzeyine ulaşır.

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.

Biyotransformasyon:

Oral (veya parenteral) tiamin, dokularda, hızla difosfata ve daha az miktarda trifosfat esterlerine dönüşür. Doku ihtiyaçlarını, bağlanma ve saklama kapasitesini aşan B_1 vitaminin tümü ürinde hızla atılır. Sıçanlarda, 10µg/100 mg vücut ağırlığı (veya 70 kg başına 7 mg) tiamin parenteral alımının çoğalma için yeterli olduğu, ancak normal doku seviyelerinden daha az olduğu kanıtlanmıştır. Sinirlerin stimülasyonu, tri ve difosfatazlardaki eş zamanlı bir düşüşle birlikte tiamin veya monofosfat salımına neden olur.

Eliminasyon:

B_1 vitamini 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 miktardaki 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:

B6 vitamininin çeşitli diyet formları, başta jejenum ve ileumda (bağırsak) olmak üzere, pasif difüzyona bağlı fosforilasyon aracılığıyla intestinal mukozal hücrelerce absorbe edilirler; dolayısıyla kapasitesi büyüktür.

Dağılım:

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-1-fosfata dönüştüren enzim olan fosforilazda, vücut B_6 vitamininin büyük bir kısmı bulunur. Vücutta bulunan B_6 vitamininin yaklaşık yarısı, iskelet kasının fosforilazlarını yansıtabilir. PLP, plazmada bir PLP-albümin kompleksi olarak ve

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

Biyotransformasyon:

PLP ve PMP, özellikle, transaminasyon reaksiyonlarında koenzimler olarak işlev gösterirler; özellikle PLP, 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 (IOM Vitamin B_6, 1998). Hemin bir öncülü olan δ-aminolevulinik asidin sentezi için de piridoksal fosfat gerekir.

Eliminasyon:

Normalde, majör atılım ürünü 4-piridoksik asittir; bu da idrardaki B_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 B6 sentezinden dolayı miktarın tayin edilmesi zordur.

B_{12} vitamini (kobalamin):

Emilim:

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 metabolizmasındaki aktif olan iki kobalamin koenzimine dönüşebilirler. Siyanokobalamin, piyasada mevcut bulunan B_{12} vitamini formudur.

Kobalaminler, iki farklı mekanizmayla emilirler: bir aktif mekanizma (protein temelli) ve bir difüzyon-tipi mekanizma. Sağlıklı bir mide, intrinsik faktör (gıdayla stimüle edildikten sonra midenin parietal hücrelerinin salgıladığı bir glikoprotein), pankreatik yeterlilik ve fonksiyonları normal çalışan terminal ileum gerektiren aktif proses yoluyla, az miktarda B_{12} vitamini emilir. 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 µg'ye kadar olan doz seviyelerinde, bu mekanizmanın etkinliği

yaklaşık %50'dir. 10 µg'den yüksek doz seviyelerinde, emiliminin 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 kantitiatif 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:

Plazma ve dokudaki predominant formları metilkobalamin, adenozilkobalamin ve hidroksokobalamindir. Metilkobalamin, toplam plazma kobalaminin %60-%80'ini oluşturur. Normal insanlarda kobalaminler, esas olarak, ortalama miktarın 1,5 mg olduğu karaciğerde bulunurlar. Böbrekler, kalp, dalak ve 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 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 metilenmiş 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 yetmezliğinin nöropsikiyatrik belirtileri görülür.

Eliminasyon:

Üriner, bilyer 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 µg'ye kadar olan seviyelerde değişen oranlarda. Günde yaklaşık 0,5-5µg kobalamin, temelde safra olmak üzere sindirim sistemine salgılanır; en az %65-75'i, intrinsik faktör mekanizması yoluyla ileumda tekrar absorbe olur. Safra ve diğer intestinal sekresyon kanallarında gerçekleşen bu efektif B_{12} enterohepatik dolaşımın geri dönüşümü, intrinsik faktör aktivitesindeki yetersizlikten dolayı pernisiyöz anemi bulunması halinde işlev göstermez. Vücuttaki toplam kayıp, gün başına 2-5 µg arasında değişir. Dolayısıyla, günlük B_{12} vitamini kaybı, toplam boyuttan bağımsız olarak, vücut havuzunun yaklaşık %0,1'ine tekabül eder (%0,05-0,2 aralığında).

Alfa lipoik asit:

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Alfa lipoik asit:

a) Akut ve kronik toksisite

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

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

b) Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

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

c) Üreme toksisitesi

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silikon dioksit

Hidroksi propil selüloz

Magnezyum stearat

Talk

Povidon

Opadry 03K18533 White:

- Hipromelloz
- Titanyum dioksit (E171)
- Triasetin

Acryl Eze Aqueous Acrylic Enteric System 93O18509 White:

- Metakrilik asit kopolimer

Talk
Titanyum dioksit (E171)
Trietil sitrat
Silika
Sodyum bikarbonat
Sodyum lauril sülfat

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^0C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 50 enterik kaplı tablet PVC/PVDC Şeffaf - Alüminyum blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Poligon Cad. Buyaka 2 Sit. 1. Blok No.8 A/10-11
Ümraniye, İstanbul
Tel: 0216-633 78 00
Faks: 0216-633 78 78

8. RUHSAT NUMARASI

2015/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.01.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

26.01.2016