

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BEVİT-B12 film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Her bir tablet,

Etkin madde:

Piridoksin hidroklorür (vitamin B₆) 250 mg

Tiamin hidroklorür (vitamin B₁) 250 mg

Siyanokobalamin (vitamin B₁₂) 1 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 17.42 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Pembe film kaplı, yuvarlak tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- B₁, B₆ ve B₁₂ vitaminlerinin yetersizliği için risk faktörü bulunan hastalarda,
- Zihinsel ve bedensel çabuk yorulma, unutkanlık, sinirlilik, kuvvetsizlik, titreme gibi genel preklinik şikayetleri olan hastalarda,
- Nevrit, polinevrit, diabetik nöropati, nevralji, zona, tremorda,
- Artrit, periartrit, siyatik, lumbalji, artralji, miyalji, kramplar ve romatizmal ağrılar gibi 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:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

12 yaş üstü çocuklar ve yetişkinler için: Günde 1 film kaplı tablet

Ürün, genellikle bir ila birkaç hafta için reçete edilir. Bazı durumlarda, doktor, tedavi süresini birkaç ay daha uzatabilir.

Uygulama şekli:

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

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:

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden, 12 yaş altındaki çocuklarda kontrendikedir (4.3 bölümüne bakınız)

Geriatrik popülasyon:

Özel bir doz önerisi verilmemiştir.

Diğer:

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden, 12 yaş altındaki çocuklarda kontrendikedir (4.3 bölümüne bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

- İlacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda Bevit-B12 kullanımı kontrendikedir.
- Yüksek dozda B6 vitamini bulundurmasından dolayı ürün, aşağıda sayılan durumlarda kontrendikedir:
 - Hamilelik ve laktasyon
 - 12 yaş altı çocuklar
 - Renal veya hepatik yetmezliği bulunan hastalar

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Önerilen dozaj ve tedavi süresi aşılmamalıdır.

Yüksek düzeyde B6 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 amacı ile verilen levodopanın yıkımını hızlandırır ve onun etkisini azaltır. Bu nedenle levodopa ile tedavi edilen hastalarda, B₆ vitamini, günlük ihtiyaç olan 2 mg dozun birkaç katı üzerinde kullanılmamalıdır. Hastaya periferik 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 B12 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.

Bu tıbbi ürün laktoz içerdiğinden dolayı nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

B1 vitamini (tiamin):

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

Laboratuvar testi enterferansları

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

B6 vitamini (piridoksin):

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 alınan B₆ vitamini, levodopanın etkisini önlemektedir. (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

B12 vitamini:

Aşırı miktarda iki haftadan uzun süre alkol alımı veya aminosalisilatlar veya kolşisin, özellikle aminoglikozidlerle kombinasyonu, histamin (H₂) reseptörü antagonistleri, metformin ve ilgili biguanidler gastrointestinal kanaldan B₁₂ vitamini absorpsiyonunu azaltabilir; bu tedavileri alan hastalarda B₁₂ vitamini gereksinimi artar.

Antibiyotikler, serum ve eritrosit B₁₂ vitamini konsantrasyonu mikrobiyolojik ölçüm metodunu etkileyebilir ve yalancı düşük sonuçlara neden olabilir.

Yüksek ve devamlı folik asit dozları kanda B₁₂ vitamini konsantrasyonunu düşürebilir.

Askorbik asit, vitamin B₁₂'yi tüketebilir. Vitamin B₁₂'nin oral olarak alımından 1 saat sonra büyük miktarda C vitamininden sakınmak gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

B12 ile etkileşim çalışması yapılmamıştır. Yukarıda listelenenler bibliyografik verilere dayanmaktadır.

BEVİT-B12 ayrıca 12 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 B1, B6 ve/veya B12'nin hormonal doğum kontrol yöntemlerine etkisi yoktur. Ancak diğer kontrol metodları hakkında çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

İlaç, Önerilen Günlük Besin Alım Miktarının büyük ölçüde aşan yüksek doz B6 vitamini içermesinden dolayı, hamilelik döneminde kullanım için kontrendikedir.

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/fertilite:

Fertilite çalışması bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Araç ve makine kullanımı üzerine bir etkisi bildirilmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

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).

Listelenen istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Bu sebeble, 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, periferik 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 derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Döküntüler, eritem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Anormal idrar kokusu

Araştırmalar

Bilinmiyor: Aspartat aminotransferazda artış, kan folat düzeylerinde azalma

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bu ürünün önerildiği şekliyle kullanılması halinde bir doz aşımına neden olabileceğine dair hiçbir kanıt yoktur.

Bir doz aşımı vakası kapsamında ortaya çıkan semptomlar, duyuşal 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vitamin B kompleksi

ATC kodu: A11DB

BEVİT-B12'nin içinde bulunan etkin maddeler hücreşel enerji üretimi, protein ve nükleik asit metabolizmasında hayat öneme sahiptir.

B1 Vitamini

B1 vitamininin koenzimatik formu olan tiamin pirofosofat (TPP), iki temel metabolik reaksiyon tipinde rol oynar: α -ketoasitlerin (örneğin piruvat, α -ketoglutarat ve dallı-zincir keto asitleri) dekarboksilasyonu ve transketolasyon (örneğin heksoz ve pentoz fosfatları arasında). Dolayısıyla, B1 vitamininin başlıca fizyolojik rolü, enerji sağlamak için glikozun yıkımındaki birkaç basamak için TPP'nin gerektiği karbonhidrat metabolizmasındaki bir koenzim görevi görmesidir.

Bir ko-enzim olarak oynadığı metabolik rolün yanı sıra, B1 vitamini, nörotransmitter fonksiyonunda ve sinir iletiminde de bir rol oynar.

B1 vitamini, yüksek dozlarda ve özellikle B6 ve B12 vitaminleriyle kombinasyon halinde, nöral stimuli iletimini baskılar ve böylece bir analjezik etki gösterebilir.

B1 vitamini eksikliğinin erken safhalarına, gözden kaçabilecek veya kolayca yanlış yorumlanabilecek, spesifik olmayan semptomlar eşlik edebilir. Klinik yetmezlik belirtilerine, anoreksi; kilo kaybı; apati, kısa-sürelili hafıza kaybı, konfüzyon ve irritabilite gibi mental değişimler; kas zayıflığı; kalp genişlemesi gibi kardiyovasküler etkiler dahildir.

Marjinal B1 vitamini yetmezliğine sık sık eşlik eden ve takviye gerektiren durumlar, düzenli alkol tüketimi, yüksek karbohidrat alımları ve ağır fiziksel efordur.

Şiddetli B1 vitamini yetmezliğinin fonksiyonel sonuçları kardiyak yetmezlik, kas zayıflığı ve periferik ve merkezi nöropatidir. Klinik beriberi (şiddetli B1 vitamini yetmezliği) belirtileri yaşla beraber değişir. Yetişkinler, kuru (paralitik veya sinir) ıslak (kardiyak) veya serebral (Wernicke-Korsakoff sendromu) beriberi formları gösterebilirler. Bu rahatsızlıklar derhal B1 vitaminiyle tedavi edilmelidirler. Endüstrileşmiş ülkelerde görülen şiddetli B1 vitamini yetmezliği vakalarının sınırlı gıda tüketimiyle beraber yüksek alkol tüketimiyle ilişkili olması olasıdır. Bu gibi durumlarda, renal ve kardiyovasküler komplikasyonlar yaşamsal tehlike teşkil ederler.

B6 Vitamini

B6 vitamini, aminotransferazlar, dekarboksilazlar, rasemazlar ve dehidratazların da dahil olduğu, amino asit ve protein metabolizmasında yer alan 100'den fazla enzim için bir koenzimdir. Hem biyosentezindeki ilk basamağı katalize eden δ -aminolevulinate sentaz için ve homosisteinden sisteine kadar transsülfürasyon yolağında rol oynayan sistationin β - sentaz ve sistationinaz enzimleri için bir koenzimdir. Vücuttaki toplam B6 vitamininin birçoğu, fosforilaz kas bağında bulunur.

Amino asit yapım ve yıkım hızının yüksek olması, merkezi sinir sisteminin etkin ve verimli fonksiyon göstermesi için önemli bir parametredir; dolayısıyla yeterli ve uygun miktarda bir B6 vitamini tedariki gerekir. Beyindeki biyojenik aminlerin ve nörotransmitterlerin sentezinde önemli bir rol oynar. Glutamik asidin GABA'ya (merkezi sinir sistemindeki inhibe edici bir nörotransmitter) dönüşümü için koenzim olarak B6 vitamini gerekir. B6 vitamini, ayrıca, tirozinin dopamin ve noradrenaline, triptofanın 5-hidroksitriptamine ve histidinin histamine dönüşümü için de gereklidir.

B6 vitamini yetmezliğinin klasik klinik semptomları şunlardır:

Cilt ve mukozal lezyonlar, örneğin seboeik dermatit, glossit ve bukkal erozyonlar. Duyusal rahatsızlıklara, polinöropatilere neden olan sinir dejenerasyonu ile beraber periferik nörit.

Elektroensefalografik anormalliklerle beraber serebral konvülsiyonlar.

Mikrositozla beraber hipokromik anemi.

Lenfosit çoğalması ve matürasyonunda, antikor üretimi ve T-hücresi faaliyetlerinde bozulma.

Depresyon ve konfuzyon.

Trombosit fonksiyonu ve pıhtılaşma mekanizmalarında bozulma.

Birçok ilaç piridoksin antagonistleri olarak işlev gösterdiği için B6 vitamini eksikliği de gözlemlenir. Bunlar arasında:

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

B6 vitamininde azalmaya neden olan diğer faktörler, astım, diyabet, renal bozukluklar, kalp hastalığı ve meme kanseri gibi hastalıklar ve patolojik rahatsızlıklardır. Bir dizi rahatsızlık, daha yüksek B6 vitamini dozlarıyla tedavi edilir (premenstrual sendrom, karpal tünel sendromu, depresyonlar ve diyabetik nöropati).

30-100 mg/gün arasındaki konsantrasyonlarda bulunan B6 vitamini, genellikle hamilelikte bulantı ve kusmanın birinci-sıra tedavisi olarak reçete edilir.

Uygun dozlarda uygulanan B6 vitamini, hastaları, radyasyon tedavisinin yan etkilerine karşı da korur.

B12 vitamini (kobalamin):

B12 vitamini, iki enzim için bir kofaktördür: Metionin sentaz (tetrahidrofolik asit rejenerasyonu için önem teşkil eden bir reaksiyon) ve L-metilmalonil-CoA mutaz. Metionin sentaz, nihayetinde metionin ve tetrahidrofolat oluşan, metiltetrahidrofolattan homosisteine metil transferi için bir kofaktör olarak metilkobalamin gerektirir. L-Metilmalonil-CoA mutaz,

bir izomerizasyon reaksiyonunda nihayetinde L-metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşmesi için adenzilkobalamin gerektirir. B12 yetmezliğinde, B12'ye bağlı metiltransferazın yavaşlamasının bir sonucu olarak serumda folat akümüle olabilir. Normal kan oluşumu ve nörolojik fonksiyon için uygun ve yeterli miktarda B12 tedarik edilmesi önemlidir. B12 vitamini, sinaptik boşluktaki katekolaminlerin, yani noradrenalin ve dopaminin yıkımında önemli bir rol oynayan katekol-O-metil transferaz için bir kofaktördür.

Yüksek B12 vitamini dozlarının (B1 ve B6 vitaminleriyle kombinasyon halinde), bir analjezik etkisi vardır.

Klinik olarak gözlemlenebilir B12 yetmezliğinin majör nedeni pernisiyöz anemidir. B12'nin hematolojik etkileri, enerji ve egzersiz toleransında azalma, fatig, nefes darlığı ve palpasyonlar gibi yaygın görülen anemi semptomlarının kademeli bir başlangıcıyla bağlantılı cilt soğukluğudur. Aneminin altta yatan mekanizması, normal deoksiribonükleik asit (DNA) senteziyle bir enterferanstır. Hematolojik komplikasyonlar, B12 takviyesi ile yapılan tedaviyle tamamen düzelirler.

Klinik olarak gözlemlenebilir B12 yetmezliği bulunan kişilerin %75-90'ında nörolojik komplikasyonlar vardır ve vakaların sadece yaklaşık %25'i B12 yetmezliğinin klinik belirtisi olabilir. Ekstremitelerde (alt ekstremitelerde daha fazla) görülen duyuşsal rahatsızlıklar (karıncalanma ve uyuşma) nörolojik belirtilere dahildir. Titreşim ve pozisyon duyuları özellikle etkilenir. Yürüme anormalliklerinin de dahil olduğu motor bozukluklar ortaya çıkar. Duygu durumu değişimlerinin de dahil olduğu veya olmadığı, konsantrasyon kaybından hafıza kaybına, dezoryantasyona ve açık demansa kadar değişen kognitif değişimler gerçekleşebilir. Ayrıca, görme bozuklukları, insomnia, impotans, bağırsak ve mesane kontrolünde bozulma görülebilir. Nörolojik belirtilerin progresyonu değişkenlik göstermekle birlikte genellikle kademeli olarak ortaya çıkar. Nörolojik komplikasyonların tedaviden sonra düzeliş düzelmemeleri bu komplikasyonların mevcut bulunma sürelerine bağlıdır.

B12 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 pernisiyöz anemi vakası görülmüş olan hastalar

B1, B6 ve B12 vitaminlerinin farmakolojik dozlardaki bileşiminden oluşan Bevit-B12 film kaplı tablet analjik, 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 Bevit-B12, söz konusu vitaminlerin tek tek kullanılması ile sağlanacak etkinin çok üstünde bir etki gösterir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

B1 vitamini (Tiamin):

Emilim:

B1 vitamini, büyük kısmı proksimal ince bağırsakta olmak üzere insanlarda hızlı absorbe olur. Bir tanesi düşük fizyolojik konsantrasyonlarda ($< 2 \mu\text{m}$) bir taşıyıcı (carrier) temelli taşıma yoluyla, diğeri ise daha yüksek konsantrasyonlarda pasif difüzyon yoluyla gerçekleşen iki

mekanizma vardır. Absorpsiyon genellikle yüksektir, ancak insanlardaki intestinal absorpsiyon hız açısından sınırlıdır.

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

Dağılım:

Yetişkin insanlardaki toplam ortalama B1 vitamini miktarı yaklaşık 30 mg'dır. En yüksek içeriği 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 vitamini 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.

Kan-beyin bariyeri dahilinde gerçekleşen B1 vitamini aktarımında, iki farklı mekanizma daha rol oynar. Ancak kan-beyin bariyerindeki doyurulabilir mekanizma, bağırsakta görülen enerjiye-bağılı mekanizmadan ve membrana-bağılı fosfatazlara dayalı olan ve serebral korteks hücrelerinde görülen aktif taşıma sisteminden farklıdır.

Biyotransformasyon:

Oral (veya parenteral) tiamin, dokularda, hızla disfosfata ve daha az miktarda trifosfat esterlerine dönüşür. Doku ihtiyaçlarını, bağlanma ve saklama kapasitesini aşan B1 vitaminin tümü üründe hızla atılır. Sıçanlarda, 10 µg/100 mg vücut ağırlığı (veya 70 kg başına 7 mg) tiamin paranteral 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 salınımına neden olur.

Eliminasyon:

B1 vitamini idrarla atılır. İnsanlarda, 2,5 mg'dan daha yüksek oral dozlar uygulandığında, üriner B1 vitamini atılımında küçük bir artış olur. Vücuttaki B1 vitamini yarı-ömrü 10-20 gündür. Serbest B1 vitamini ve az miktarda tiamin difosfat, tiokram 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, B 1 vitamini alımının düşmesiyle birlikte artar.

B6 vitamini (piridoksin):

Emilim:

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

Dağılım:

B6 formları, karaciğer, eritrositler ve diğer dokularda piridoksal fosfat (PLP) ve piridoksamin fosfata (PMP) dönüşürler. Bu bileşikler, hayvan dokularında dağılırlar, ancak hiçbir depo edilmez. Glikojeni glikoz-1-fosfata dönüştüren enzim olan fosforilazda, vücut B6 vitamininin büyük bir kısmı bulunur. Vücutta bulunan B6 vitamininin yaklaşık yarısı, iskelet kasının fosforilazını yansıtabilir. PLP, plazmada bir PLP-albümin kompleksi olarak ve eritrositlerde hemaglobinle 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 B6, 1998). Hemin bir öncülü olan δ -aminolevulinik asidin sentezi için de piridoksal fosfat gerekir.

Eliminasyon:

Normalde, major atılım ürünü 4-piridoksik asittir; bu da idrardaki B6 bileşiklerinin yaklaşık yarısına tekabül eder. B6 vitamininin daha yüksek dozlarıyla, diğer B6 vitamini formlarının 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.

B12 vitamini (kobalamin):

Emilim:

Yukarıda da değinilmiş olduğu gibi, B12 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 B12 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 B12 vitamini emilir. Midede, gıdaya bağlı B12, asit ve pepsin karşısında proteinlerden ayrılarak dağılır. Daha sonra, serbest kalan B12, tükürük bezleri ve gastrik mukoza aracılığıyla salgılanan R proteinlerine (haptokorrinler) bağlanır. İnce bağırsakta, pankreatik proteazlar R proteinlerini kısmen bozundurulur 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 ila 4 saat sonra, B12 dolaşıma dahil olur. 10 μ g'ye kadar olan doz seviyelerinde, bu mekanizmanın etkinliği yaklaşık %50'dir. 10 μ g'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 μ g seviyesini aşan oral dozlarda kantitatif olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç alınmasını sağlar.

İntrinsik faktörde bir yetmezlik varsa (pernisiyöz anemideki durum), B12 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, adenzilkobalamin ve hidrokskobalaminidir. 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 beyin 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, hücre dokularının tümü arasında major kobalaminidir, karaciğerde yaklaşık %60 - 70 ve diğer organlarda yaklaşık % 50 oranına tekabül eder

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.

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.

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 0,5-5 µg 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 perisizyöz 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)

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Bu ürünle yapılmış spesifik çalışma yoktur, münferit bileşenlerinin prelinik emniyeti, geniş ölçüde belgelenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Polivinilprolidon
Talk
Hidroksipropil metilselüloz
Kopovidon
Polidekstroz
Polietilen glikol
Orta zincirli trigliseritler
Titanyum dioksit (E171)
Karmozin lak (E122)
Eritrosin lak (E127)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir ortamda saklayınız. Çocukların erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bevit-B12 Film Tablet, PVC/PE/PVDC/Al blisterlerde 30 ve 60 tablet olarak pazarlanmaktadır.

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" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: Berko İlaç ve Kimya San. A.Ş.
Adresi: Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul
Ülkesi: Türkiye
Telefon: 0216 456 65 70 Pbx
Faks: 0216 456 65 79
e-mail: info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

236/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ