

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEVRALON film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

|  |           |
|--|-----------|
| Siyanokobalamin (B <sub>12</sub> vitamini)       | 1,00 mg   |
| Tiamin hidroklorür (B <sub>1</sub> vitamini)     | 250,00 mg |
| Piridoksin hidroklorür (B <sub>6</sub> vitamini) | 250,00 mg |

#### Yardımcı maddeler:

|                      |         |
|----------------------|---------|
| Mannitol             | 9.85 mg |
| Sodyum bikarbonat    | 0.65 mg |
| Sodyum lauril sülfat | 0.27 mg |

Yardımcı maddeler için bölüm 6,1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film tablet.

Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks film tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> vitaminlerinin yetersizliği için risk faktörü bulunan hastalarda,
- Zihinsel ve bedensel çabuk yorulma, unutkanlık, sinirlilik, kuvvetsizlik, titreme gibi genel klinik semptomları olan hastalarda,
- Nevrit, polinevrit, diyabetik nöropati, nevralsi, zona, tremorda,
- Artrit, periartrit, siyatik, lumbalji, artralji, miyalji, kramplar ve romatizmal ağrılar gibi diğer ağrılı durumlarda,
- Kardiyomiyopati, ameliyat sonrası kusmalar, radyasyon hastalığında, 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 tablet

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

### **Uygulama şekli:**

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Özel bir doz önerisi verilmemiştir.

#### **Diğer:**

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

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

- İlacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda NEVRALON 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.

B<sub>6</sub> vitamini, tedavi amacıyla verilen levodopanın yıkılımını hızlandırır ve onun etkisini azaltır. Bu nedenle levodopa ile tedavi edilen hastalarda B<sub>6</sub> 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 B12'nin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Ciddi megaloblastik anemisi olan hastalarda vitamin B12 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 9.85 mg mannitol içermektedir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 0.92 mg, 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### 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 B<sub>6</sub> vitamini, levodopanın etkisini önlemektedir. (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

##### **B12 vitamini:**

Aşırı miktarda iki haftadan uzun süre alkol alımı, aminosalisilatlar, kolşisin, özellikle aminoglikozidlerle kombinasyonu, histamin (H<sub>2</sub>) reseptörü antagonistleri, metformin ve ilgili biguanidler, oral kontraseptifler ve proton pompası inhibitörleri gastrointestinal kanaldan B<sub>12</sub> vitamini absorpsiyonunu azaltabilir; bu tedavileri alan hastalarda B<sub>12</sub> vitamini gereksinimi artar.

Antibiyotikler, serum ve eritrosit B<sub>12</sub> vitamini konsantrasyonu mikrobiyolojik ölçüm metodunu etkileyebilir ve yalancı düşük sonuçlara neden olabilir.

Yüksek ve devamlı folik asit dozları kanda B<sub>12</sub> vitamini konsantrasyonlarını 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**

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

NEVRALON 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 metotları 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, emzirme döneminde kullanım için kontrendikedir.

#### **Üreme yeteneği / fertilité**

NEVRALON ile yapılmış fertilité çalışması bulunmamaktadır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi gözlemlenmemiştir.

#### **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 sebeple, her biri için sıklık bilgisi verilmesi mümkün değildir.

#### **Bağıışıklık 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 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 hiç bir 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 kompleks

ATC Kodu: A11EA

Nevralon'un içinde bulunan etkin maddeler hücreşel 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:  $\alpha$ -ketoasitlerin (örneğin piruvat,  $\alpha$ -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 ko-enzim 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 iritabilite 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 karbonhidrat 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  $\delta$ -aminolevulinate sentaz için ve homosisteinden sisteine kadar transsülfürasyon yolağında rol oynayan sistationin  $\beta$ -sentaz ve sistationiaz 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 histidinini histamine dönüşümü için de gereklidir.

B6 vitamini yetmezliğinin klasik klinik semptomları şunlardır:



Cilt ve mukozal lezyonlar, örneğin seboreik dermatit, glossit ve bukkal erozyonlar. Duyusal rahatsızlıklara, polinöropatlere neden olan sinir dejenerasyonu ile 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 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'ın 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 noraderanlin 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 pernisiyoz anemi vakası görülmüş olan hastalar

B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminlerinin farmakolojik dozlardaki bileşiminden oluşan NEVRALON film tablet, antialjik, 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 NEVRALON, 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 µm) 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, karbohidratların atılımıyla doğrudan bağıntılıdır: 1.000 kalori başına 0,5 mg. Yüksek kalorili ve özellikle yüksek karbonhidratlı besin alımı, bağlantılı olarak tiamin gereksinimi artırır.

##### 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 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 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-bağlı mekanizmadan ve membrana-bağlı 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 parenteral alımının çoğalma için yeterli olduğu, ancak normal doku seviyelerinden daha az olduğu kanıtlanmıştır. Sinirlerin stimülasyonu, tri ve difosfatazlardaki eşzamanlı bir düşüşle birlikte tiamin veya monofosfat salımına 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, 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.

#### B6 vitamini (piridoksin) :

##### Emilim:

B6 vitamininin çeşitli diyet formları, başta jejunum ve ileumda (bağırsak) olmak üzere, pasif difüzyona bağlı fosforilasyon aralığıyla 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 hiçbiri 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

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 B6, 1998). Hemin bir öncülü olan  $\delta$ -aminolevulinik asidin sentezi için de piridoksal fosfat gerekir.

#### Eliminasyon:

Normalde, majör 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 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 ila 4 saat sonra, B12 dolaşıma dahil olur. 10  $\mu$ g'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 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, hücresele dokuların tümü arasında majör kobalaminidir, karaciğerde yaklaşık %60 - 70 ve diğer organlarda yaklaşık %50 oranına tekabül eder.

#### Biyotransfomasyon:

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 periferel 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 kobalamini 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 pernisiyoz 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 güvenlik verileri**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol (E421)

Kolloidal silikon dioksit

Prejelatinize mısır nişastası

Polivinilprolidon

Magnezyum stearat

Metakrilik asit kopolimer

Talk

Titanyum Dioksit (E171)

Trietil sitrat

Kolloidal anhidrus silika

Sodyum bikarbonat

Karmin

Sodyum lauril sülfat

FD&C BLUE #2/Indigo Karmin Alüminyum Lak

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **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**

Kutuda, Alu- PVC/PE/PVDC blister ambalajda, 20 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.:34212,

Güneşli, Bağcılar, İstanbul

Tel: +90 212 474 70 50

Faks: +90 212 474 09 01

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2015/347

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 11.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**