

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENEDAY enterik kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Alfa Lipoik Asit	300 mg
B ₁ Vitamini	250 mg
B ₆ Vitamini	250 mg
B ₁₂ Vitamini	1 mg

Yardımcı maddeler:

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

Klinik veya subklinik B₁, B₆, B₁₂ vitaminlerinin birlikte eksikliğinin veya eksikliği için risk faktörü bulunduğu periferik (sensomotor) diyabetik polinöropatili hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 1-2 tablettir. Tedavi süresi doktor tarafından belirlenmelidir.

Uygulama şekli:

BENEDAY enterik kaplı tabletler çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile mide boşken bütün olarak yutulmalıdır. Gıdalarla birlikte alınması 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 (Bkz. Bölüm 4.3.).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adölesanlarda kullanımına ait yeterli klinik deneyim olmadığından, BENEDAY 18 yaşın altındaki çocuklarda ve adölesanlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (>65 yaş) özel çalışma yürütülmemiştir.

Diğer:

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden, hamilelikte ve laktasyon sırasında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Ürünün içeriğinde yer alan etkin maddeler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan bireylerde,Hamilelikte ve laktasyonda,
- Yeterli klinik deneyim olmadığından, 18 yaşın altındaki çocuklarda ve adölesanlarda,
- Böbrek veya karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda, BENEDAY kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Doktor tarafından önerilen dozaj ve tedavi süresi aşılmamalıdır.

Yüksek düzeyde B₆ vitamini (piridoksin hidroklorür) içermesinden dolayı BENEDAY, önerilen dozdan daha fazla veya önerilen kullanım süresinden daha uzun süreli kullanılmamalıdır.

B₆ vitamini (piridoksin hidroklorür) önerildiği gibi alınmadığı takdirde ciddi nörotoksisite görülebilir (Bkz. Bölüm 4.9).

B₆ vitamini, tedavi amacıyla verilen levodopanın yıkılımını hızlandırır ve onun etkisini azaltır. Bu nedenle levodopa ile tedavi edilen hastalarda BENEDAY 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. Bu nedenle BENEDAY kullanılmamalıdır.

Kanda vitamin B₁₂ konsantrasyonunun azalması durumunda, 3 aydan daha uzun süre yetersiz BENEDAY tedavisi alındığında geri dönüşümsüz nörolojik hasar meydana gelebilir.

Folat eksikliğinin terapötik cevabı gölgeleyebileceği ihtimali göz ardı edilmemelidir.

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

İnsülin Otoimmün Sendromu

Alfa lipoik asit (Tioktik asit) ile tedavi sırasında insülin otoimmün sendromu vakaları bildirilmiştir. HLA-DRB1*04:06 ve HLA-DRB1*04:03 allelleri gibi insan lökosit antijen genotipli hastalar, alfa lipoik asitle tedavi edildiğinde insülin otoimmün sendrom geliştirmeye daha yatkındır. HLA-DRB1*04:03 alleli (insülin otoimmün sendroma yatkınlık ihtimal oranı: 1.6) özellikle beyaz ırkta bulunur ve kuzeyden çok güney Avrupa'da yaygınlık gösterir. HLA-DRB1*04:06 alleli (insülin otoimmün sendroma yatkınlık ihtimal oranı: 56.6) özellikle Japon ve Koreli hastalarda bulunur.

Alfa lipoik asit (Tioktik asit) kullanan hastalarda spontan hipogliseminin diferansiyel diyagnozu, insülinotoimmün sendromunu düşündürmelidir.

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 (pidoksin):

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, parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan levodopanın etkisini önlemektedir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu nedenle Parkinson hastalığı tedavisi gören hastalarda kullanılmamalıdır.

B₁₂ vitamini:

Aşırı miktarda iki haftadan uzun süre alkol alımı, aminosalisilatlar, kolşisin, özellikle aminoglikozidlerle kombinasyonu, histamin (H₂) reseptörü antagonistleri, metformin ve ilgili biguanidler, neomisin, kolestiramin, potasyum klorür, metildopa, simetidin, oral kontraseptifler ve proton pompası inhibitörleri gastrointestinal kanaldan B₁₂ vitamini absorpsiyonunu azaltabilir; bu tedavileri alan hastalarda B₁₂ vitamini gereksinimi artar.

Kloramfenikol ile tedavi edilen hastalar B₁₂ vitaminine zayıf yanıt verebilir. Oral kontraseptifler B₁₂ vitamininin serum düzeylerini düşürebilirler. Bu etkileşimlerin klinik açıdan anlamlı olma ihtimali düşüktür. Antimetabolitler ve pek çok antibiyotik, mikrobiyolojik tekniklerle yapılan B₁₂ miktar tayini testlerinin yanlış sonuç vermesine yol açarlar.

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 konsantrasyonlarını düşürebilir.

Askorbik asit, vitamin B₁₂'yi tüketebilir. Vitamin B₁₂'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 şelatördür 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 izlenmesi 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Vitamin B₁, B₆, ve/veya B₁₂'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 B₆ vitamini içermesinden dolayı gebelik döneminde kontrendikedir.

B₆ vitamini ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, emrilyonal/föetal gelişim, doğum ve postnatal gelişim üzerindeki etkileri bakımından yetersizdir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilitite

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

B₁, B₆ ve B₁₂ ile yapılmış fertilitite çalışması bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alfa lipoik asidin araç ve makine kullanımı üzerinde olumsuz etkisi olabilir. Eğer, baş dönmesi/vertigo veya diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları meydana gelirse, trafiğe katılım gibi yüksek dikkat gerektiren aktiviteler ve makine veya tehlikeli alet kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Alfa lipoik asit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Bilinmiyor: İnsülin Otoimmün Sendromu (Bkz: bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Çok seyrek: Tat duyusunda değişiklik ve bozukluk, baş ağrısı*, hiperhidroz*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

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

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozuklukları*

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).

*Artmış glukoz kullanımı nedeniyle, çok seyrek durumlarda kan glukoz seviyesinde düşme olabilir. Buna bağlı olarak, hipoglisemi belirtileri baş dönmesi, terleme, baş ağrısı ve bulanık görme ile birlikte görülür.

B₁ vitamini/B₆ vitamini/B₁₂ vitamini

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik ve anaflaktik 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, kusma, 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

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

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 ölümlü 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.

B1 vitamini/B6 vitamini/B12 vitamini

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.

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: Vitaminler/Vitamin B Kompleks, diğer kombinasyonlar

ATC Kodu: A11EX

BENEDAY etkin madde olarak alfa lipoik asit, B₁, B₆ ve B₁₂ vitamini içerir ve oral yoldan kullanılır. BENEDAY'in içinde bulunan etkin maddeler hücresel enerji üretimi, protein ve nükleik asit metabolizmasında hayati öneme sahiptir.

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 periferik sinirlere hasar veren serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması ile bağlantılı endonöral hipoksi/iskemiye neden olmaktadır. Ayrıca, periferik sinirde antioksidan ajanların (glutasyon 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 glutasyonun 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 duyuşsal bozukluklar için uygundur. Alfa lipoik asit ile diyabetik 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.

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, B₁ 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, 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 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 (Wemicke-Korsakoff sendromu) beriberi formları gösterebilirler. Bu rahatsızlıklar derhal B1 vitaminiyle tedavi edilmelidirler. Endüstrilemiş 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 İlk 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 seboreik dermatit, glossit ve bukkal erozyonlar. Duyusal rahatsızlıklara, polinöropatlere 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 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 (siyanokobalamin):

B₁₂ 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 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 düzelişip 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 bileşimi 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 birbirini tamamlarlar. Sonuç olarak söz konusu vitaminlerin tek tek kullanılması ile sağlanacak etkinin çok üstünde bir etki gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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.

B₁ vitamini (tiamin):

Emilim:

B₁ vitamini, büyük kısmı proksimal ince bağırsakta olmak üzere insanlarda hızlı absorbe olur. Bir tanesi düşük fizyolojik konsantrasyonlarda (<2 mikromolar) 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.

B₁ vitamini ihtiyacı, karbonhidratların alımıyla doğrudan bağlantılıdır: 1000 kalori başına 0,5 mg. Yüksek kalorili ve özellikle yüksek karbonhidratlı besin alımı, bağlantılı olarak tiamin gereksinimini artırır.

Dağılım:

B₁ vitamini vücut dokularına yaygın şekilde dağılır ve anne sütünde görülür. Hücre içerisinde en çok difosfat şeklinde mevcuttur.

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, 5-12µg/100 mL aralığında değişir; %90'ı kırmızı kan hücreleri ve lökositlerde bulunur. Lökositlerde bulunan konsantrasyon, kırmızı kan hücrelerinde bulunan konsantrasyondan 10 kat daha fazladır. B₁ 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. B₁ vitamini alımı 100 g vücut ağırlığı başına yaklaşık 60 µg olduğunda (veya 70 kg başına 42 mg) ve toplam vücut B₁ vitamini 2µg/g'ye geldiğinde (veya 70 kg başına 140 mg), dokuların birçoğunda bir plato düzeyine ulaşır. 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 difosfata ve daha az miktarda trifosfat esterlerine dönüşür. Doku ihtiyaçlarını, bağlanma ve saklama kapasitesini aşan B₁ vitaminin tümü üründe 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 difosfatlardaki eş zamanlı bir düşüşle birlikte tiamin veya monofosfat salımına neden olur.

Eliminasyon:

B1 vitamini vücut içerisinde önemli miktarda depolanmaz. Vücut gereksiniminin üzerindeki miktarlar, değişmemiş tiamin veya metabolitleri şeklinde idrarla atılır.

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 miktardaki 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 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 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 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 B₆, 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 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 miktarın 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 metabolizmasındaki 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 ilâ 4 saat sonra, B₁₂ dolaşıma dahil olur. 10 µg'ye kadar olan doz seviyelerinde, bu mekanizmanın etkinliği yaklaşık %50'dir. 10 µg'den yüksek doz seviyelerinde, 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, adenoilkobalamin ve hidroksokobalaminidir. 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 beyin her biri yaklaşık 20-30 µg içerir. Yetişkin insanlar için hesaplanan toplam vücut içeriğine ilişkin ortalama değerler 2-5 mg'dir. Hipofiz bezi, organlar/dokular arasında en yüksek gram başına konsantrasyon miktarına sahip dokudur.

Adenzilkobalamin, hücresele dokuların tümü arasında majör kobalamindir, 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 (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.

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 0,5-5µg kobalamin, temelde safra olmak üzere sindirim sistemine salgılanır; en az %65-75'i, intrinsik faktör mekanizması yoluyla ileumda tekrar absorbe olur. Safra ve diğer intestinal sekresyon kanallarında gerçekleşen bu efektif B₁₂ enterohepatik dolaşımın geri dönüşümü, intrinsik faktör aktivitesindeki yetersizlikten dolayı pernisiyöz anemi bulunması halinde işlev göstermez. Vücuttaki toplam kayıp, gün başına 2-5 µg arasında değişir. Dolayısıyla, günlük B₁₂ vitamini kaybı, toplam boyuttan bağımsız olarak, vücut havuzunun yaklaşık %0,1'ine tekabül eder (%0,05-0,2 aralığında).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

B vitaminleri:

İçeriğindeki B vitaminleri ile yapılmış spesifik bir çalışma yoktur, içeriğindeki B vitaminlerinin prelinik 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-Nitrozodimetil 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 fertilitte 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

In-vitro olarak, alfa lipoik asit metal iyon kompleksleri ile (örn. sisplatin ile) reaksiyona girer.

Alfa lipoik asit, şeker molekülleri ile (örn. levulöz çözeltisi) zor çözünen kompleks kombinasyonlar içerisine girer.

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

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: 216-633 78 00
Faks: 216-633 78 78

8. RUHSAT NUMARASI

2015/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.01.2015

Ruhsat yenileme tarihi: 20.09.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ