

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AKTİBOL 1000 mcg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Kobamamid 1.0 mg +%2.5 fazla doz

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 50.0 mg

Tartrazin (E102) 0.239 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Kırmızı renkli No:4 sert jelatin kapsüller içerisinde, krem-beyaz renkli kokusuz toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

B<sub>12</sub> vitamini yetersizliğine bağlı gelişen hastalıkların tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji, hastanın patolojik durumu göz önünde bulundurularak doktor tarafından belirlenmelidir. Tavsiye edilen pozoloji aşağıda belirtilmiştir:

Yetişkinler:

Önerilen doz 10 ile 30 gün arasında değişen sürede günde 1000 mikrogramlık 1-4 kapsül.

##### Uygulama şekli:

Kapsüller su ile yutulur.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

#### Pediyatrik popülasyon

7 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. 7 - 18 yaş arasındaki çocuklarda önerilen doz günde 3 kapsüldür.

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

#### Geriyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

- Kobamamid ve içerdiği yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Daha önceden kobalaminlere (B<sub>12</sub> vitamini ve türevleri) karşı alerjinin bulunması durumunda,
- B<sub>12</sub> vitamininin hücre çoğalmasını artırması nedeniyle aktif haldeki neoplazik süreçlerde,
- Leber hastalığı ve gutta,
- Şiddetli akne de kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

B<sub>12</sub> vitamini, omuriliğin subakut dejenerasyonunu maskeleyebileceğinden, tam bir teşhis konmadan kullanılmamalıdır.

B<sub>12</sub> vitamini uygulanması esnasında enfeksiyon, üremi, anemi gibi durumların ortaya çıkması siyanokobalaminine karşı terapötik cevabı azaltabilir. Ağır anemi ve doku anoksisi olan hastalarda ve yaşlılarda acil önlemler gerekebilir. Bunlarda kan transfüzyonu, yüksek dozda B<sub>12</sub> ve folik asit tedavisi derhal uygulanmalıdır.

Astım, ürtiker, egzama gibi alerjik hastalığı olanlarda kobamamid verilmeden önce deri testi yapılarak hastanın hipersensitivitesi olup olmadığı araştırılmalıdır.

Her bir AKTİBOL kapsül 50 mg laktoz monohidrat içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün tartrazin içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aminoglikozitler, aminosalisilatlar, antikonvülsanlar, omeprazol ve kolestiramin absorpsiyonunu azaltabilir.

Oral yolla alınan doğum kontrol ilaçlarıyla aynı anda kullanımı durumunda kobalaminin serum seviyesinin azaldığına dair kayıtlar bulunmaktadır.

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği görülen hastalarda B<sub>12</sub> vitamini ile kloramfenikolün birlikte kullanımı B<sub>12</sub> vitaminine karşı hematopoetik yanıtı engelleyebilir.

B<sub>12</sub> vitamini ve C vitamininin eş zamanlı kullanımı B<sub>12</sub> vitamininin düzeylerini düşürebilir. Bu etkileşimin önemi tam olarak bilinmemektedir; ancak önlem olarak C vitamini yemeklerden en az 2 saat sonra alınabilir.

Metotreksat, primetamin, kolşisin ve paraaminosalisilik asit gibi enfeksiyona karşı kullanılan ilaçlar B<sub>12</sub> vitamini için teşhis amacıyla yapılan mikrobiyolojik kan tahlillerinde yanlış sonuçlar verebilir.

Alkol B<sub>12</sub> vitamininin emilimini azalttığından, B<sub>12</sub> vitamini uygulanması esnasında fazla miktarda alkol tüketilmesi siyanokobalaminine karşı terapötik cevabı azaltabilir.

Yüksek dozlarda ve devamlı kullanılan folik asit serum kobamamid düzeyini düşürür.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamakla birlikte oral yolla alınan

doğum kontrol ilaçlarıyla aynı anda kullanımı durumunda kobalaminin serum seviyesinin azaldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Kobamamid anne sütü ile atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da AKTİBOL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve AKTİBOL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Veri bulunmamaktadır.

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

İlacın araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Kobamamid genel olarak sindirimsel, kutanöz veya hematolojik açıdan herhangi bir rahatsızlığa neden olmadan çok iyi bir şekilde tolere edilir. Aşağıda belirtilen yan etkiler nadir olarak görülebilir.

Tüm ilaçlar gibi AKTİBOL'un içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

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).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar (kaşıntı, ürtiker, eritem, şok) (Bkz. Bölüm 4.4)

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Akne

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Bilinmiyor: Kobamamid genel olarak idrarın renginin kırmızılaşmasına neden olur.

### **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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Aşırı doz durumunda zehirlenmenin görüldüğüne dair herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Antianemik preparatlar, Vitamin B<sub>12</sub> (Siyanokobalamin ve türevleri)  
ATC kodu: B03BA04

B<sub>12</sub> vitamini ilk defa 1948 yılında siyanokobalamin şeklinde karaciğerden kristalize halde izole edilmiştir. Özellikle kobamamid olmak üzere bazı enzim formlarının bulunmasından sonra terapötik özellikleri sıra dışı bir şekilde artmıştır.

Kobamamid hücre tarafından doğrudan kullanılmasından dolayı aktivitesi daha fazla olan B<sub>12</sub> vitamininin koenzim şeklidir. B<sub>12</sub> vitamininde siyanik grup olarak görev yapan, kobalt atomuna bağlı grup 5 deoksiadenosilin varlığı nedeniyle koenzim kimyasal olarak B<sub>12</sub> vitamininden farklılık gösterir.

B<sub>12</sub> vitamini eritropoiez stimülasyonu için temel bir faktör olup glusidik, protidik ve lipidik metabolizmalarda ve nükleoproteinlerin sentezinde rol oynamaktadır. Günlük fizyolojik ihtiyaç yetişkinlerde günde 2 ile 5 mikrogram arasındadır, bu ihtiyaç emzirenlerde düşük (1-2 mikrogram) olup büyüme çağında, hamilelikte ve hipermetabolik durumlarda artmaktadır, normal bir diyetle günlük ihtiyaç genel olarak karşılanmaktadır. B<sub>12</sub> vitamini bitkilerde bulunmamaktadır; bu nedenden dolayı et tüketmeyen kişilerde beslenmeden kaynaklanan eksiklik görülmektedir.

Beslenme yetersizlikleri, vejetaryen rejim, botriocephalus paraziti veya B<sub>12</sub> vitaminin fazla alındığı diğer durumlarda (mikrobiyal popülasyon) ve emilim faktörünün olmaması halinde-Biermer hastalığı, gastrektomi-megaloblastik aneminin görüldüğü B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ortaya çıkar, bununla beraber serebral, medüller ve periferik sinirlerin dejenerasyonu görülür ve psikiyatrik (halüsinasyonlar, psikoz) veya nörolojik (karıncalanma, reflekslerin azalması vb) rahatsızlıklar ve özellikle sindirim kanalı olmak üzere epitel dokuda değişiklikler görülür.

İnsan organizmasının eksiklik durumunu 3 ile 6 ay boyunca kapatabilir özelliklere sahip olması nedeniyle B<sub>12</sub> vitamini eksikliği genellikle yavaş olarak ilerler. Bu süreç 5 ana kısma bölünebilir: (1) B<sub>12</sub> seviyeleri normal sınırlardadır. (2) B<sub>12</sub> vitamini normal sınırların altındadır. (3) B<sub>12</sub> vitamini eksikliği klinik belirti ve işaretlere (reversibl nöropsikiyatrik bulgular) neden olur. (4) B<sub>12</sub> vitamini eksikliği eritropoiez ile klinik belirti ve işaretlere (potansiyel olarak reversibl dorsal kolon tutulumu) neden olur. (5) B<sub>12</sub> vitamini eksikliği klinik belirti ve işaretlere (irreversibl lateral kolon tutulumu) neden olur. Bu nedenden dolayı B<sub>12</sub> vitamini serum seviyeleri minimum limite (160 mikrogram/ml) yakın olan hastalarda nöropsikiyatrik bozukluklar görülür, bu hastaların B<sub>12</sub> vitamin eksikliğinin başlangıç seviyesine dönmelerinde büyük zorluklar yaşanır bundan ötürü sağlam bir şekilde teşhis konulmalı ve profilaktik tedaviye başlanmalıdır.

B<sub>12</sub> vitamininin koenzim şekli olan kobamamid özellikle beslenme eksikliği görülen ve distrofik hastalarda anabolizan aktivite katsayısını, kastaki protein içeriğini ve plazma proteinini artırır, iştahı açar, büyümeyi hızlandırır ve genel tropizmi artırır. Bunun yanı sıra kobamamid siyanokobalaminin hematopoetik özelliklerine sahiptir; bu nedenden dolayı B<sub>12</sub> vitamini tedavisine cevap veren farklı türlerdeki anemilerde de endikedir.

Kobamamidin yüksek dozlarda kullanılması suretiyle gerçekleştirilen son araştırmalarda kobamamidin sinirsel ve romatizmal kaynaklı ağrıların tedavisinde kullanılabilecek antalgik, nörotropik etkisinin bulunduğu tespit edilmiştir.

Kobamamidin etki mekanizması koenzim olması sayesinde proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar ve lipidlerin sentezini düzenleyen çeşitli anahtar reaksiyonları katalize etmesinden kaynaklanmaktadır. 5 deoksiadenosilin-B<sub>12</sub> hidrojenin molekül arası transfer reaksiyonlarında yer alır, propiyonik asidin oksidasyonunun metabolik yaşamının son etabında devreye girerek L-metilmalonik asidi süksinik aside dönüştürür. B<sub>12</sub> eksikliği metilmalonik asit birikmesine neden olur, bu maddenin idrar yoluyla vücuttan atılması pernisiyöz aneminin iyi bir biyokimyasal göstergesidir. Metilmalonik asidin birikmesi B<sub>12</sub> eksikliğinden kaynaklanan nörolojik sendromların belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Kobamamidin hormonal kökenli anabolizanların neden olduğu yan etkileri bulunmamaktadır, atoksik olup teratojenik etkileri bulunmamaktadır, sinir sistemi ve sindirimsel açıdan tam olarak tolere edilmektedir; bu nedenden dolayı her yaş grubu tarafından kullanılabilecek, terapötik özelliği yüksek bir anabolizandır.

Kobamamid beslenme yetersizliğinin görüldüğü durumlar ve fazladan kullanılmasının gerektiği durumlarda oral yolla kullanılır. Herhangi bir nedenden dolayı emilim sorununun bulunduğu durumlarda -pernisiyöz anemi- parenteral yolla (kas içi veya deri altından derin bir şekilde) kullanılır. B<sub>12</sub> vitamininin organik rezervleri geri gelene ve hematolojik durum düzelene ve aynı anda nörolojik belirtiler kaybolana kadar tedavi sürebileceği için bu durumda kullanım ve tedavi süresi belirsiz niteliktedir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### **Emilim:**

Kobamamid (koenzim B<sub>12</sub>) insan vücudu tarafından doğrudan emilir, emilim bağırsaklarda gerçekleşir, söz konusu madde karaciğerde depolanır.

Enjeksiyon durumunda, enjeksiyondan sonra plazmada en yüksek seviyeye 2 saat sonra ulaştığı tespit edilmiştir. Karaciğerde herhangi bir değişikliğe uğramadan doğrudan elimine olur.

#### **Dağılım:**

Kobalamin kan plazmasında alfa1-globulin ve beta-globulin veya transkobalamin II olmak üzere iki tür taşıma proteinine bağlanır.

### Biyotransformasyon:

Radyoaktif kobaltla işaretlenen kobamamid kullanılarak gerçekleştirilen araştırmada karaciğerde herhangi bir değişikliğe uğramadığı tespit edilmiştir.

### Eliminasyon:

Kobamamid enterohepatik dolaşıma hızlı bir şekilde girer ve karaciğer ve böbrekten elimine olur.

Safra yoluyla vücuttan atılır, ileumda bir kısmı yeniden emilir.

Geri kalan kısım dışkı yoluyla vücuttan atılır.

Değişikliğe uğramadan vücutta dolaşan kobamamid üriner yolla eliminasyona uğrar.

Eliminasyon temel olarak bu şekilde gerçekleşir.

Enjeksiyondan on saat sonra, kobamamidin tamamen elimine olduğu veya vücutta tutulduğu, kanda herhangi bir izinin tespit edilmediği görülmüştür.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Veri bulunmamaktadır.

### **Geriatrik popülasyon:**

Veri bulunmamaktadır.

## **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Güvenilirlik farmakolojisi, tekrar doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisitesi üzerine yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen pre-klinik verilere göre insanlar için risk oluşturmadığı tespit edilmiştir.

Kas içi yoluyla fare yavruları üzerinde uygulanan günlük 3 g/kg doz sonucunda herhangi bir olumsuzluk tespit edilmemiştir. Yaklaşık 150 g ağırlığa sahip fareler üzerinde oral yolla 5 gün boyunca uygulanan günlük 2 mg doz sonucunda (50 terapötik doz) herhangi bir rahatsızlık veya ölüm görülmemiştir.

Kas içi yoluyla fare üzerinde uygulanan günlük 20 mg/kg doz ve oral yolla uygulanan günlük 40 mikrogram/kg doz sonucunda (her ikisi de 60 gün boyunca uygulanmıştır) herhangi bir inflamatuvar rahatsızlığa veya klinik veya hematolojik başka bir olumsuzluğa rastlanmamıştır.

Fare üzerinde uygulanan 100, 1000 ve 10000 mikrogram/kg'lık dozlar ve tavşan üzerinde uygulanan 1000 mikrogram/kg'lık dozlar sonucunda B<sub>12</sub> koenziminin teratojenik ve fetüs üzerinde toksik etkisi tespit edilmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Laktoz monohidrat

Kuru nişasta

Talk

Magnezyum stearat

Sert jelatin kapsül (No:4)

Eritrosin (E127)

İndigo karmin (E132)  
Tartrazin (E102)  
Titanyum dioksit (E171)  
Jelatin

## **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

## **6.3. Raf ömrü**

36 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, blister ambalajlarda, 50 kapsül.

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

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.  
Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1  
34349 Gayrettepe/İstanbul  
Tel: 0212 337 38 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

107/56

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

İlk ruhsat tarihi: 27.04.1971  
Ruhsat yenileme tarihi: 08.07.2009

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**