

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENEVRON B IM enjeksiyonluk çözelti

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin maddeler:** Her bir ampul; 250 mg Tiamin hidroklorür (Vitamin B<sub>1</sub>), 250 mg Piridoksin hidroklorür (Vitamin B<sub>6</sub>), 1,5 mg Siyanokobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>) ve 4 mg Riboflavin'e eşdeğer 5,08 mg Riboflavin sodyum fosfat (Vitamin B<sub>2</sub>) içerir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Her bir ampul 60 mg benzil alkol, 0,3 mg disodyum edetat, 20,83 mg sodyum hidrojen karbonat içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, koyu kırmızı veya kahverengimsi kırmızı, pratik olarak partikülsüz çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Klinik veya subklinik olarak B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminlerinin birlikte eksikliğinde veya eksikliği için risk faktörü bulunan hastalarda,

Zihinsel ve bedensel çabuk yorulma, karıncalanma, uyuşma, sırt ağrıları gibi genel semptomları olan hastalarda,

Nevrit, nevralji gibi diğer ağrılı durumlarda,

Uzun süreli enfeksiyonlarda, diyabet hastalarında ve özellikle alkolizm sırasında görülen kronik intoksikasyonlarda tedaviye yardımcı olarak kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

BENEVRON B doktor reçetesi ile kullanılır. Uygulama sıklığı, süresi ve dozaj doktor tarafından belirlenir.

Yetişkinler

Önerilen dozaj, semptomlarda iyileşme görülene kadar haftada bir veya iki ampuldür; 3 haftadan sonra eğer gerekli görülürse ayda bir ampul uygulanır.

**Uygulama şekli:**

BENEVRON B intramusküler yoldan uygulanır. Uygulama derinlemesine intramusküler yolla yavaşça gerçekleştirilmelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği:**

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

**Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki çocuklara verilmemelidir.

**Geriyatrik popülasyon:**

BENEVRON B'nin geriyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

BENEVRON B aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Siyanokobalamine, tiamin hidroklorüre, piridoksin hidroklorüre, riboflavine veya BENEVRON B'nin bileşiminde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Levodopa tedavileri
- Durumu daha da kötüleştirebilecek olan, Leber hastalığından (optik sinir kalıtsal atrofisi) veya tütün amliyopisinden muzdarip hastalar  
B<sub>12</sub> başta olmak üzere yüksek dozda vitamin ve ara madde olarak benzil alkol içermesi (Bkz.Bölüm4.4) nedeniyle BENEVRON B aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.
- Gebelik döneminde,
- Laktasyon döneminde,
- 18 yaşından küçük çocuklarda.
- Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yüksek konsantrasyonda vitamin B içeren ilaçların tekrarlı enjeksiyonları anafilaktik şok riskini arttırabilir. Gözlenebilecek hafif alerjik reaksiyonlar: aksırma ve hafif astımdır. Daha fazla enjeksiyon anafilaktik şok gelişimine neden olabilir.

Farklı kaynaklardan alınan B vitaminlerinin kullanımını dikkate alınmalıdır (hipervitaminozdan kaçınılarak), çünkü B grubu vitaminleri suda çözünür ve fazla olan miktarları idrar ile atılır.

Tiamin hidroklorür ihtiva eden, I.V. veya I.M. kullanılan enjeksiyonluk solüsyonlar alerjik veya anaflaktik reaksiyonlara sebep olabilir. Bu nedenle geçmişinde herhangi bir hassasiyeti olanlarda kullanılmadan önce çok dikkatli olunmalıdır. Çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

Yüksek düzeyde B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin hidroklorür) içermesi nedeniyle ürün, önerilenden daha uzun bir süre boyunca kullanılmamalıdır. B<sub>6</sub> vitamini önerildiği gibi alınmadığı takdirde, ciddi nörotoksisite görülebilir.

Yüksek dozda uygulanan riboflavin, bazı laboratuvar test sonuçlarını etkileyecek şekilde idrar renginin değişimine (açık sarı-yeşil) neden olabilir.

Ciddi B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi, anemi rezolüsyonu ile oluşan intraselüler potasyum değişimleri nedeniyle, bazen ölümcül olabilen trombositoz ve ciddi hipokalemi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle B<sub>12</sub> vitamini ile tedavinin ilk dönemlerinde serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. Gerekli görüldüğü takdirde potasyum takviyesi yapılmalıdır. B<sub>12</sub> vitamini eksikliği polisitemi vera belirtilerini baskılayabileceği için siyanokobalamin veya hidrosikobalamin ile tedavide bu durum açığa çıkabilecektir.

Vitamin B<sub>12</sub> 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.

BENEVRON B tedavisi medulla spinalisin subakut dejenerasyonu semptomlarını maskeleyebileceğinden, medulla spinalisin subakut dejenerasyonu tam olarak teşhis edilmedikçe preparat kullanılmamalıdır.

Tiamin hidroklorür ihtiva eden, intravenöz veya intramüsküler kullanılan enjeksiyonluk çözeltiler alerjik veya anafilaktik reaksiyonlara sebep olabilir. Bu nedenle, geçmişinde

herhangi bir hassasiyeti olanlarda BENEVRON B kullanılmadan önce çok dikkatli olunmalıdır.

Leber hastalığı olanlarda optik atrofi riskini artırabileceği için vitamin B<sub>12</sub> kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Folat eksikliği gösterilmemiştir ancak, terapötik cevabı gölgeleyebilir.

BENEVRON B 18 yaşın altındaki çocuklara verilmemelidir.

BENEVRON B her bir dozunda (3 ml) yardımcı madde olarak 60 mg benzil alkol içerir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

BENEVRON B her bir dozunda (3 ml) 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

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

##### **B<sub>1</sub> vitamini (tiamin):**

Tiyosemikarbazon ve 5-fluorourasil, tiamin etkinliğini inhibe eder.

Antiasitler tiamin emilimini inhibe ederler.

Tiamin, Ehrlich reaktifi kullanılarak yapılan ürobilinojen tayininde yanlış pozitif sonuçların görülmesine neden olabilir.

Tiamin hidroklorür çözeltileri sülfidler içeren çözeltilerle karıştırılmamalıdır, çünkü onların içinde tamamıyla dağılır. Tiamin ile penisilin, tiamin ile streptomisin bir enjektör içinde karıştırılmamalıdır (antibiyotik bozunması meydana gelir). Ayrıca tiamin ile nikotinik asit de bir enjektör içinde karıştırılmamalıdır (tiamin bozunması meydana gelir).

-Antikonvülsanlar (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ile yapılan uzun dönemli tedavi ve digoksin, indometazin ve antasitlerin bulunduğu kombine ilaç tedavisi tiamin eksikliğine neden olabilir.

-Kafein ve sülfür ile östrojen içeren ilaçların kullanımı tiamin ihtiyacını artırır.

-Tiamin, depolarizan kas gevşeticilerin (örn; ditilinum) kürar tipi etkisini zayıflatır.

-Yüksek tiamin dozları, serum teofilin konsantrasyonlarının spektrofotometrik tayinini engelleyebilir.

Klinik açıdan önemi bilinmemekle birlikte tiaminin nöromüsküler blok yapan ajanların etkisini arttırabileceği bildirilmektedir.

#### B<sub>2</sub> vitamini (Riboflavin):

Riboflavin, doksisisiklin, tetrasiklin, oksitetrasiklin, eritromisin ve linkomisinini azaltır. Streptomisin ile geçimsizdir.

-Riboflavin, flavokinaz blokaına bağı olarak klorpromazin, imipramin, amitriptilin, flavin adenin mononükleotid ve flavin adenin dinükleotitteki riboflavin inklüzyonunu bozar ve idrar ile atılımını arttırır.

-Tiroid hormonları metabolizmayı hızlandırır.

- Riboflavin ayrıca kloramfenikolün yan etkilerini (hemopoiezin bozulması, optik sinir iltihabı) azaltır ve önler.

-Riboflavin hemopoiezi uyaran ilaçlarla, antihipoksanlarla ve anabolik steroidlerle geçimlidir.

#### B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin):

-Piridoksin diüretik etkiyi arttırır, levodopa aktivitesini zayıflatır. Bu etki ancak levodopanin karbidopa ile birlikte kullanılması ile engellenebilmektedir. Yalnız başına levodopa kullanan hastalara 5 mg'ın üzerinde piridoksin verilmesi tavsiye edilmez.

-İzonikotin hidrazit, hidralazinler, izoniazid, desoksipiridoksin, alkol, penisilamin, sikloserin ve östrojen içeren oral kontraseptifler piridoksinin etkisini zayıflatır.

-Piridoksin kardiyak glikozitler (piridoksin, miyokarddaki kasılabilir proteinin sentezini arttırabilir), glutamik asit ve asparkam (hipoksiye direnç artar) ile iyi bir şekilde kombine edilir.

-Piridoksin, antineoplastik bir ilaç olan altretamin, psikoleptik ilaç grubunda yer alan barbitüratlar ve antiepileptik ilaç olan fenitoinin etkisini azaltmaktadır.

#### B<sub>12</sub> vitamini (siyanokobalamin):

-Siyanokobalamin askorbik asit ve ağır metal tuzları ile farmasötik olarak geçimsizdir ve siyanokobalamin inaktivasyonuna neden olurlar.

-Aminoglikozitler, salisilatlar, antiepileptik ajanlar, kolşisin, potasyum içeren ilaçlar, histamin (H<sub>2</sub>) reseptörü antagonistleri, metformin ve ilgili biguanidler, oral kontraseptifler ve proton pompası inhibitörler siyanokobalaminin emilimi azaltır, bu tedavileri alan hastalarda B<sub>12</sub> vitamini gereksinimi artar.

-Kloramfenikol hematopoietik cevabı azaltır.

-Siyanokobalamin kan koagülasyonunu arttıran ilaçlarla kombine edilmemelidir. Tiamine karşı alerjik reaksiyon riski vardır.

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 B<sub>12</sub>'yi tüketebilir. Vitamin B<sub>12</sub>'nin oral olarak alımından 1 saat sonra yüksek miktarda C vitamininden sakınmak gerekir.

-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 azalttığı için, B<sub>12</sub> vitamini uygulanması esnasında fazla miktarda alkol tüketilmesi siyanokobalamine karşı terapötik cevabı azaltabilir.

#### **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.

##### **Gebelik dönemi**

BENEVRON B “Önerilen Günlük Besin Alım Miktarını” büyük ölçüde aşan yüksek doz B<sub>6</sub> vitamini içermesi nedeniyle, gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3) Siyanokobalamin’in hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda teratojenik etkiler olduğu gösterilmiştir.

Bu nedenle hamilelikte kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

BENEVRON B, "Önerilen Günlük Besin Alım Miktarını" büyük ölçüde aşan yüksek doz B<sub>6</sub> vitamini içermesinden dolayı, Laktasyon döneminde kullanılmamalıdır

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

BENEVRON B ile üreme yeteneği üzerine klinik ya da klinik dışı çalışma mevcut değildir.

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

BENEVRON B'nin içeriğindeki etken maddelerin araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Tüm ilaçlar gibi BENEVRON B'nin içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde aşağıda belirtilen yan etkiler olabilir.

BENEVRON B'nin kullanımına ilişkin istenmeyen etkiler için aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (ürtiker, yüz ödemi, hırıltılı solunum, eritem, döküntüler ve kabarcıklar dahil)

Çok seyrek: Anafilaksi

### **Endokrin hastalıkları**

Bilinmiyor: Süt salgılanmasında azalma, asidoz

### **Sinir sistemi hastalıkları hastalıkları**

Çok yaygın: İntramusküler enjeksiyon ile yorgunluk, tutulma ve baş ağrısı

Çok seyrek: Periferik nöropati, parestezi, baş dönmesi, somnolans

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Leber hastalarına siyanokobalamin uygulanması sonrası optik atrofi hızında artış

**Kardiyak hastalıklar:**

Bilinmiyor: Parenteral siyanokobalamin ile tedavi başlangıcında konjestif kalp yetmezliği

**Gastrointestinal hastalıklar**

Çok seyrek: Mide bulantısı, orta şiddette geçici diyare, dispepsi, karın ağrısı

**Hepato-bilier hastalıklar**

Çok seyrek: Karaciğer enzim düzeyinde (AST'de) artış (Karaciğer, kalp, kas dokusu, böbrek veya beyinde olan bir doku hasarı sonrasında Aspartat aminotransferaz (ASP-SGOT) isimli enzimin değerlerinde gözlenen artış), kan folat düzeyinde azalma (Alkolizm, hamilelik, kansızlık, kanser gibi hücre bölünme hızının yüksek olduğu durumlarda veya diyetle yeterince alınmama durumunda suda çözünen bir B vitamini olan folatın serum düzeyinde azalma)

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Ekzantem (geçici), kaşıntı, eritem

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Anormal idrar kokusu, kromatüri (herhangi bir uygulama sonrası 8 saat içinde ortaya çıkan ve genelde 48 saat içinde normale dönen “pembe-kırmızı idrar”)

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesinde ağrı

**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](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**

B grubu vitaminleri ile doz aşımı çok nadir gözlenir. B grubu vitaminleri suda çözünür ve fazla miktarları idrar ile atılır. Yüksek doz piridoksinin devamlı uygulanışı akut periferik nöropati gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. BENEVRON B doz aşımı ile; kasılma veya yanma, hissizlik, ayak, el ve diğer bölgelerde karıncalanma, hafif bir temasa veya termik uyarılmaya



karşı duyarlılık azalışı veya artışı, denge kaybı veya azalışı, koordinasyon azalması bulantı, baş ağrısı, parestezi, somnolans, serum AST düzeyinde (SGOT) artışı ve serum folik asit konsantrasyonlarında azalması gözlenebilir. Bu semptomların meydana gelmesi durumunda hastalar doktorlarına danışmalıdır. Tedavi durdurulduğu takdirde etkiler düzelir

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Vitamin B Kompleksi

ATC Kodu: A11EA

Etki Mekanizması

BENEVRON B, antinevraljik ve nörotrofik etkileri çok iyi bilinen B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> vitaminlerinden oluşan bir kombinasyondur. Bu vitaminlerin etkileri sinir hücreleri ve liflerin üzerindedir. Bunların her birinin kendi farmakodinamik özelliklerine bağlı etkileri, doz oranlarının uygun olması ile daha da artmıştır.

B<sub>1</sub> vitamini

B<sub>1</sub> vitamininin koenzimatik formu olan tiamin pirofosfat (TPP), iki temel metabolik reaksiyon tipinde rol oynar: a-ketoasitlerin (örneğin piruvat, a-ketoglutarat ve dallı-zincir keto asitleri) dekarboksilasyonu ve transketolasyon (örneğin heksoz ve pentoz fosfatları arasında). Dolayısıyla, B<sub>1</sub> 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, B<sub>1</sub> vitamini, nörotransmitter fonksiyonunda ve sinir iletiminde de bir rol oynar.

B<sub>1</sub> vitamini, yüksek dozlarda ve özellikle B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminleriyle kombinasyon halinde, nöral stimuli iletimini baskılar ve böylece bir analjezik etki gösterebilir.

B<sub>1</sub> 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 B<sub>1</sub> vitamini yetmezliğine sık sık eşlik eden ve takviye gerektiren durumlar, düzenli alkol tüketimi, yüksek karbonhidrat alımları ve ağır fiziksel efordur.

Şiddetli B<sub>1</sub> vitamini yetmezliğinin fonksiyonel sonuçları kardiyak yetmezlik, kas zayıflığı ve periferik ve merkezi nöropatidir. Klinik beriberi (şiddetli B<sub>1</sub> vitamini yetmezliği) belirtileri yaşla beraber değişir. Yetişkinler, kuru (paralitik veya sinir), ıslak (kardiyak) veya serebral (Wernicke-Korsakoff sendromu) beriberi formları gösterebilirler. Bu rahatsızlıklar derhal B<sub>1</sub> vitaminiyle tedavi edilmelidirler. Endüstrileşmiş ülkelerde görülen şiddetli B<sub>1</sub> vitamini yetmezliği vakalarının sınırlı gıda tüketimiyle beraber yüksek alkol tüketimiyle ilişkili olması olasıdır. Bu gibi durumlarda, renal ve kardiyovasküler komplikasyonlar yaşamsal tehlike teşkil ederler.

## B<sub>2</sub> vitamini

Metabolik bir etkiye sahiptir, ATP ile etkileşir. Flavinproteinlerinin koenzimlerini oluşturur. Oksidasyon-redüksiyon proseslerini düzenler, H<sup>+</sup> transferine, doku respirasyonuna, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasına katılır, düzenler. gözün normal fonksiyonunu destekler, hemoglobin ve eritropoietin sentezinde yer alır. Bağırsakta bulunan organizmalar tarafından sentezlenir ve buradaki organizmalar için gereklidir.

## B<sub>6</sub> vitamini

B<sub>6</sub> 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 sistationinaz enzimleri için bir koenzimdir. Vücuttaki toplam B<sub>6</sub> vitamininin birçoğu, fosforilaz kas bağında bulunur.

Amino asit yapım ve yıkım hızının yüksek olması, merkezi sinir sisteminin etkin ve verimli fonksiyon göstermesi için önemli bir parametredir; dolayısıyla yeterli ve uygun miktarda bir B<sub>6</sub> vitamini tedariki gerekir. Beyindeki biyojenik aminlerin ve nörotransmitterlerin sentezinde önemli bir rol oynar. Glutamik asidin GABA'ya (merkezi sinir sistemindeki inhibe edici bir nörotransmitter) dönüşümü için koenzim olarak B<sub>6</sub> vitamini gerekir. B<sub>6</sub> vitamini, ayrıca, tirozinin dopamin ve noradrenaline, triptofanın 5-hidroksitriptamine ve histidinin histamine dönüşümü için de gereklidir.

B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub> 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

B<sub>6</sub> vitamininde azalmaya neden olan diğer faktörler, astım, diyabet, renal bozukluklar, kalp hastalığı ve meme kanseri gibi hastalıklar ve patolojik rahatsızlıklardır. Bir dizi rahatsızlık, daha yüksek B<sub>6</sub> vitamini dozlarıyla tedavi edilir (premenstrual sendrom, karpal tünel sendromu, depresyonlar ve diyabetik nöropati).

30-100 mg/gün arasındaki konsantrasyonlarda bulunan B<sub>6</sub> vitamini, genellikle hamilelikte bulantı ve kusmanın birinci-sıra tedavisi olarak reçete edilir.

Uygun dozlarda uygulanan B<sub>6</sub> vitamini, hastaları, radyasyon tedavisinin yan etkilerine karşı da korur.

B<sub>12</sub> vitamini (siyanokobalamin)

B<sub>12</sub> 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. B<sub>12</sub> yetmezliğinde, B<sub>12</sub>'ye bağlı metiltransferazın yavaşlamasının bir sonucu olarak serumda folat akümüle olabilir. Normal kan oluşumu ve nörolojik fonksiyon için uygun ve yeterli miktarda B<sub>12</sub> tedarik edilmesi önemlidir. B<sub>12</sub> vitamini, sinaptik boşluktaki katekolaminlerin, yani noraderanlin ve dopaminin yıkımında önemli bir rol oynayan katekol-O-metil transferaz için bir kofaktördür.

Yüksek B<sub>12</sub> vitamini dozlarının (B<sub>1</sub> ve B<sub>6</sub> vitaminleriyle kombinasyon halinde), bir analjezik etkisi vardır.

Klinik olarak gözlemlenebilir B<sub>12</sub> yetmezliğinin majör nedeni pernisiyöz anemidir. B<sub>12</sub>'nin hematolojik etkileri, enerji ve egzersiz toleransında azalma, yorgunluk, 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, B<sub>12</sub> takviyesi ile yapılan tedaviyle tamamen düzelirler.

Klinik olarak gözlemlenebilir B<sub>12</sub> yetmezliği bulunan kişilerin % 75-90'ında nörolojik komplikasyonlar vardır ve vakaların sadece yaklaşık % 25'i B<sub>12</sub> 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 düzelmeleri bu komplikasyonların mevcut bulunma sürelerine bağlıdır.

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği görülme riski taşıyan hastalara özel dikkat gösterilmelidir:

- Yaşlılar
- Veganlar ve vejeteryanlar
- HIV pozitif hastalar
- Gastrointestinal hastalıkları bulunan hastalar
- Otoimmünite gösteren veya ailesinde bir pernisiyöz anemi vakası görülmüş olan hastalar

B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminlerinin farmakolojik dozlardaki bileşimi antiljik, antinevrik, detoksifiye edici ve antiemetik özellikler gösterir. Doğada da bir arada bulunan bu vitaminler; başta sinir sistemi hücreleri olmak üzere hücrelerin metabolizması üzerindeki fonksiyonları bakımından birbirini tamamlarlar.

### **Farmakokinetik özellikler**

B<sub>1</sub> vitamini

#### Emilim:

Tiamin i.m. uygulamayı takiben hızla ve tamamen emilir.

#### Dağılım:

Yetişkin insanlardaki toplam ortalama B<sub>1</sub> vitamini miktarı yaklaşık 30 mg'dır. En yüksek içeriğe sahip organ genellikle kalptir (100 g başına 0,28-0,79 mg); bunu böbrek (0,24-0,58), karaciğer (0,20-0,76) ve beyin (0,14-0,44) izler. Omurilik ve beyindeki B<sub>1</sub> vitamini seviyesi periferik sinirlerdekinin yaklaşık iki katıdır. Tam kan B<sub>1</sub> vitamini, 5-12 mcg/100 mL aralığında değişir; % 90'ı kırmızı kan hücreleri ve lökositlerde bulunur. Lökositlerde bulunan konsantrasyon, kırmızı kan hücrelerinde bulunan konsantrasyondan 10 kat daha fazladır. B<sub>1</sub> 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. B<sub>1</sub> vitamini alımı 100 g vücut ağırlığı başına yaklaşık 60 mcg olduğunda (veya 70 kg başına 42 mg) ve toplam vücut B<sub>1</sub> vitamini 2 mcg/g'ye geldiğinde (veya 70 kg başına 140 mg), dokuların birçoğunda bir plato düzeyine ulaşılır.

Kan-beyin bariyeri dahilinde gerçekleşen B<sub>1</sub> 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 mcg/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 stimölasyonu, tri ve difosfatazlardaki eşzamanlı bir düşüşle birlikte tiamin veya monofosfat salımına neden olur.

#### Eliminasyon:

Vücuttaki B<sub>1</sub> vitamini yarı-ömrü 10-20 gündür. Serbest B<sub>1</sub> vitamini ve az miktarda tiamin difosfat, tiokrom ve tiamin disülfite ek olarak, sıçan ve insanların idrarında yaklaşık 20 veya daha fazla B<sub>1</sub> vitamini metaboliti rapor edilmiştir, fizyolojik dozlardan sonra tiaminin idrarla değişmeden atılan miktarı ya çok az ya da hiç yoktur. Yüksek dozlardaki uygulamayı takiben dokularda belli bir doygunluğa ulaşıldıktan sonra tiamin hem değişmemiş hem de metabolitleri halinde idrarla atılabilmektedir.

B<sub>2</sub> vitamini

#### Emilim:

Riboflavin i.m. uygulamayı takiben hızla emilir.

#### Dağılım:

Plazmada proteinlere bağlanma oranı % 60'tır. Plazma proteinlerine riboflavin 5-fosfat (flavin mononükleotid [FMN]) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) olarak bağlanır. Riboflavin aralarında gastrointestinal mukoza hücreleri, eritrositler ve karaciğer dokusu olmak üzere bir çok dokuda FMN ve FAD olarak yaygın bir şekilde dağılıma uğrar. Riboflavin yalnızca retina dokusunda serbest olarak depolanır; karaciğer, dalak, böbrekler ve kalpte esas olarak FAD şeklinde kısıtlı bir depolanması vardır. Riboflavin plasentadan geçer; süte dağılır.

#### Biyotransformasyon:

Gastrointestinal mukoza hücrelerinde, eritrositlerde ve karaciğerde fosforilasyona uğrayarak riboflavin 5-fosfata (flavin mononükleotid [FMN]) dönüşür; karaciğerde oluşan FMN ise yine karaciğerde flavin adenin dinükleotide (FAD) dönüşür.

### Eliminasyon:

B<sub>2</sub> vitamininin oral ya da IM enjeksiyonu sonrası yarılanma süresi yaklaşık 66 ila 84 dakikadır. Uygulanan bir dozun % 9 kadarı değişmeden atılır; kalanının nasıl elimine edildiği bilinmemektedir.

B<sub>6</sub> vitamini

### Emilim:

B<sub>6</sub> vitamini iyi emilir. B<sub>6</sub> vitamini en çok karaciğerde, az miktarda da kas ve beyinde depo edilir.

### Dağılım:

B<sub>6</sub> formları, karaciğer, eritrositler ve diğer dokularda piridoksal fosfat (PLP) ve piridoksamin fosfata (PMP) dönüşürler. Bu bileşikler, hayvan dokularında dağılırlar, ancak hiçbirini depo edilmez. Glikojeni glikoz-1-fosfata dönüştüren enzim olan fosforilazda, vücut B<sub>6</sub> vitamininin büyük bir kısmı bulunur. Vücutta bulunan B<sub>6</sub> vitamininin yaklaşık yarısı, iskelet kasının fosforilazını yansıtabilir. PLP, plazmada bir PLP-albümin kompleksi olarak ve eritrositlerde hemoglobininle bağlantılı olarak bulunabilir. Eritrositteki PL konsantrasyonu, plazmada bulunan konsantrasyonun dört ilâ 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 lipit ve nükleik asitlerin metabolizmasında da rol oynar. Ayrıca, glikojen fosforilaz için temel koenzimdir

(IOM Vitamin B<sub>6</sub>, 1998). Hemin bir öncülü olan δ-aminolevulinik asidin sentezi için de piridoksal fosfat gerekir.

### Eliminasyon:-

Normalde, majör atılım ürünü 4-piridoksik asittir; bu da idrardaki B<sub>6</sub> bileşiklerinin yaklaşık yarısına tekabül eder. B<sub>6</sub> vitamininin daha yüksek dozlarıyla, diğer B<sub>6</sub> vitamini formlarının oranı da artar. Çok yüksek piridoksin dozlarında, dozun büyük bir kısmı, değişmemiş olarak idrar ile atılır. B<sub>6</sub>, muhtemelen, feçeste de sınırlı miktarda atılır, ancak bağırsaktaki mikrobik B<sub>6</sub> sentezinden dolayı miktarının tayin edilmesi zordur.

B<sub>12</sub> vitamini

Emilim:

B<sub>12</sub> vitamini intrinsik faktöre bağlanarak absorbe olur ve intrinsik faktör yokluğunda gastrektomiden sonra ve malabsorbsiyon sendromu mevcudiyetinde iyi emilemez.

Dağılım:

Plazma ve dokudaki predominant formları metilkobalamin, adenzilkobalamin ve hidroskobalamindir. 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 beynin her biri yaklaşık 20-30 mcg içerir. Yetişkin insanlar için hesaplanan toplam vücut içeriğine ilişkin ortalama değerler 2 - 5 mg'dır. Hipofiz bezi, organlar/dokular arasında en yüksek gram başına konsantrasyon miktarına sahip dokudur. Adenzilkobalamin, hücresel dokuların tümü arasında majör kobalamindir, karaciğerde yaklaşık % 60 - 70 ve diğer organlarda yaklaşık % 50 oranına tekabül eder.

Biyotransformasyon:

B<sub>12</sub> 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.

B<sub>12</sub> vitamini yetmezliği, makrositik, megaloblastik anemiye, omurilik, beyin, optik ve periferik sinirlerin demiyelinasyonu kaynaklı nörolojik semptomlara ve diğer daha az spesifik semptomlara (örneğin dil ağrısı, güçsüzlük) neden olur. Aneminin bulunmadığı durumlarda ve özellikle yaşlılarda, B<sub>12</sub> vitamini yetmezliğinin nöropsikiyatrik belirtileri görülür

Eliminasyon:

Üriner, biliyer 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 seyreder: Gün başına 0,25 mcg'ye kadar olan seviyelerde değişen oranlarda. Günde yaklaşık 0,5-5 mcg kobalamin, temelde safra olmak üzere sindirim sistemine salgılanır; en az % 65 - 75'i, intrinsik faktör mekanizması yoluyla ileumda tekrar absorbe olur. Safra ve diğer intestinal sekresyon kanallarında gerçekleşen bu efektif B<sub>12</sub> enterohepatik dolaşımın geri dönüşümü, intrinsik faktör aktivitesindeki yetersizlikten dolayı pernisiyöz anemi bulunması halinde işlev göstermez. Vücuttaki toplam kayıp, gün başına 2-5 mcg arasında değişir. Dolayısıyla, günlük B<sub>12</sub> vitamini kaybı, toplam boyuttan bağımsız olarak, vücut havuzunun yaklaşık % 0,1'ine tekabül eder (% 0,05 - 0,2 aralığında).

## **5.2. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

BENEVRON B'nin içerdiği etkin maddeler klinikte uzun yıllardır kullanılan maddelerdir. Bu maddeler ile ilgili olarak yapılan çalışmalar tamamlanmıştır. Kullanımları ile ilgili olarak görülebilecek olumsuz etkiler ilgili bölümlerde yer almaktadır (Bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 4.6, Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.9).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Benzil alkol

Monotiyogliserol

Disodyum edetat

Sodyum hidrojen karbonat

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız ve ışıktan koruyunuz. Orijinal ambalajında saklayınız

#### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Her karton kutu 5 adet 3 ml'lik amber renkli Tip I cam ampul, 1 adet seperatör ve kullanma talimatı ile birlikte sunulur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine Ltd.–UK lisansı ile World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2021/75

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

İlk ruhsat tarihi: 24.03.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**