

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENOL 250 mg/250 mg/1 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 250 mg B1 vitamini (Tiamin hidroklorür.1 H<sub>2</sub>O), 250 mg B<sub>6</sub> vitamini (Piridoksin hidroklorür) ve 1 mg B<sub>12</sub> vitamini.

#### Yardımcı madde (ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, film kaplı 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, nevralji, 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 kaplı tablet

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

##### Uygulama şekli:

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

##### 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:**

Yüksek dozda B vitaminleri içerdiğinden, 12 yaş altındaki çocuklarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

**Geriyatrik popülasyon:**

Özel bir doz önerisi verilmemiştir.

**Diğer:**

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

**4.3 Kontrendikasyonlar**

- İlacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda BENOL kullanımını kontrendikedir.
- Yüksek dozda B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin hidroklorür) içermesinden dolayı ürün, daha yüksek doz seviyelerinde ya da önerilenden daha uzun bir süre boyunca alınmamalıdır. B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin hidroklorür) önerildiği gibi alınmadığı takdirde (doz aşımı tehlikesi, 'bkz. Bölüm 4.9'), ciddi nörotoksisite görülebilir.

B<sub>6</sub> vitamini, tedavi amacıyla verilen levodopanin 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 B<sub>12</sub>'nin kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Ciddi megaloblastik anemisi olan hastalarda vitamin B<sub>12</sub> ile yoğun bir tedavi uygulandığında hipokalemi, trombositoz ve ani ölüm gelişebilir.

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.

Folat eksikliği; gösterilmemiştir ancak, terapötik cevabı gölgeleyebilir.

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

##### **B<sub>1</sub> 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

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

Çeşitli ilaçlar piridoksinle etkileşime geçerler ve daha düşük piridoksin seviyelerinin görülmesine yol açabilirler. Bu ilaçlar arasında şunlar bulunur:

- Sikloserin
- Hidralazinler
- İsoniazid
- Desokspiridoksin
- D-penisilamin
- Oral kontraseptifler
- Alkol

Yüksek dozda alınan B<sub>6</sub> vitamini, levodopanın etkisini önlemektedir. (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

##### **Pediyatrik popülasyon**

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

BENOL 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 B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, ve/veya B<sub>12</sub>'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 B<sub>6</sub> vitamini içermesinden dolayı, hamilelik döneminde kullanım için kontrendikedir.

### Laktasyon dönemi

Ürün, "Önerilen Günlük Besin Alım Miktarını" büyük ölçüde aşan yüksek doz B<sub>6</sub> vitamini içermesinden dolayı, emzirme döneminde kullanım için kontrendikedir.

### Üreme yeteneği/Fertilite

BENOL ile yapılmış fertilite 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.

### Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar, ürtiker, yüz ödemi, hırıltılı solunum, eritem, döküntüler ve kabarcıklar dahil olabilir

### Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş dönmesi, baş ağrısı, periferik nöropati, somnolans, parestezi

### Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar\*

Bilinmiyor: Hırıltılı solunum

\*Yalnızca alerjik reaksiyon bağlamında

### Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: İshal, dispepsi, bulantı, karın ağrısı

## **Deri ve 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](mailto:tufam@titck.gov.tr) ; tel: 0800 314 00 08; fax: 0312 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: A11DB

BENOL'ün içinde bulunan etkin maddeler hücreşel enerji üretimi, protein ve nükleik asit metabolizmasında hayati öneme sahiptir.

### **B<sub>1</sub> vitamini:**

B<sub>1</sub> 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, B<sub>1</sub> vitamininin başlıca fizyolojik rolü, enerji sağlamak için glikozun yıkımındaki birkaç basamak için TPP'nin gerektiği karbohidrat 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 karbohidrat 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>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 δ-aminolevulinat sentaz için ve homosisteinden sisteine kadar transsülfürasyon yolağında rol oynayan sistationin β-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 histidin 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, polinöropatlilere neden olan sinir dejenerasyonu ile beraber periferik nörit. Elektroensefalografik anormalliklerle beraber serebral konvülsiyonlar.

Mikrositozla beraber hipokromik anemi.

Lenfosit çoğalması ve matürasyonunda, antikör 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 (kobalamin):**

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, 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, 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 duyuşal 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:

- Yaşlı insanlar
- 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 bileşiminden oluşan BENOL film kaplı 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 BENOL, söz konusu vitaminlerin tek tek kullanılması ile sağlanacak etkinin çok üstünde bir etki gösterir.

## 5.2 Farmakokinetik Özellikler

### Genel özellikler

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

##### Emilim:

B<sub>1</sub> 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.

B<sub>1</sub> vitamini ihtiyacı, karbohidratların alımıyla doğrudan bağıntılıdır: 1.000 kalori başına 0,5 mg. Yüksek kalorili ve özellikle yüksek karbohidratlı besin alımı, bağlantılı olarak tiamin gereksinimi artırır.

##### 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 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. 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 µg olduğunda (veya 70 kg başına 42 mg) ve toplam vücut B<sub>1</sub> vitamini 2 µg/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 B<sub>1</sub> 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 difosfatlardaki eşzamanlı bir düşüşle birlikte tiamin veya monofosfat salımına neden olur.

#### Eliminasyon:

B<sub>1</sub> vitamini idrarla atılır. İnsanlarda, 2,5 mg'dan daha yüksek oral dozlar uygulandığında, üriner B<sub>1</sub> vitamini atılımında küçük bir artış olur. 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, ancak bunlardan sadece altı tanesi gerçekten belirlenip tanımlanabilmiştir. Metabolitlerin atılan B<sub>1</sub> vitaminine kıyasla oranı, B<sub>1</sub> vitamini alımının düşmesiyle birlikte artar.

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

##### Emilim:

B<sub>6</sub> vitamininin çeşitli diyet formları, başta jejenum ve ileumda (bağırsak) olmak üzere, pasif difüzyona bağlı fosforilasyon aracılığıyla intestinal mukozal hücrelerce absorbe edilirler; dolayısıyla kapasitesi büyüktür.

##### 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 hiçbiri 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 lipid 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 (kobalamin):

#### Emilim:

Yukarıda da değinilmiş olduğu gibi, B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> vitamini emilir. Midede, gıdaya bağlı B<sub>12</sub>, asit ve pepsin karşısında proteinlerden ayrılarak dağılır. Daha sonra, serbest kalan B<sub>12</sub>, tükürük bezleri ve gastrik mukoza aracılığıyla salgılanan R proteinlerine (haptokorrinler) bağlanır. İnce bağırsakta, pankreatik proteazlar R proteinlerini kısmen bozundurlar ve serbest kalan B<sub>12</sub> intrinsik faktöre bağlanır. Ortaya çıkan intrinsik faktör ve B<sub>12</sub> kompleksi, ileal mukozada spesifik reseptörlere bağlanır; kompleksin internalizasyonundan sonra, B<sub>12</sub> enterosite girer. Yaklaşık 3 ilâ 4 saat sonra, B<sub>12</sub> 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 (pernisyöz anemideki durum), B<sub>12</sub> 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 hidroskobalaminidir. Metilkobalamin, toplam plazma kobalaminin %60 - %80'nini oluşturur. Normal insanlarda kobalaminler, esas olarak, ortalama miktarın 1,5 mg olduğu karaciğerde bulunurlar. Böbrekler, kalp, dalak ve beyin her biri yaklaşık 20-30 µg içerir. Yetişkin insanlar için hesaplanan toplam vücut içeriğine ilişkin ortalama değerler 2 - 5 mg'dır. Hipofiz bezi, organlar/dokular arasında en yüksek gram başına konsantrasyon miktarına sahip dokudur. Adenzilkobalamin, hücre dokularının tümü arasında majör kobalaminidir, karaciğerde yaklaşık %60 - 70 ve diğer organlarda yaklaşık %50 oranına 11 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 periferel sinirlerin demyelinasyonu 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, bilyer ve fekal yollar, temel atılım yollarıdır. Üriner atılım için sadece bağlanmamış plazma kobalaminini mevcuttur ve dolayısıyla serbest kobalaminin glomerüler filtrasyonu aracılığıyla gerçekleşen üriner atılım minimum düzeyde seyrederek: Gün başına 0,25 µg'ye kadar olan seviyelerde değişen oranlarda. Günde yaklaşık 0,5-5 µg kobalamin, temelde safra olmak üzere sindirim sistemine salgılanır; en az %65 - 75'i, intrinsik faktör mekanizması yoluyla ileumda tekrar absorbe olur. Safra ve diğer intestinal sekresyon kanallarında gerçekleşen bu efektif 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 µg 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)

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol (E 421)  
Kolloidal silikon dioksit  
Prejelatinize patates nişastası  
Povidon  
Magnezyum stearat  
Metakrilik asit kopolimer 250.000  
Sodyum karboksimetilselüloz  
Polietilen glikol 6000  
Triasetin  
Talk

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

## **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

BENOL film kaplı tablet, 20 ve 50 adet, blisterde

## **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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Aksu Farma Tıbbi Ürünler İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.  
Caddebostan Mah. Bağdat Cad. No 265/5  
Kadıköy – İstanbul  
Tel : (0216) 347 23 72  
Faks: (0216) 347 23 74

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 03.02.1998 – 2020/25

## **9. KÜB’ün YENİLENME TARİHİ**

-