

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vitaminum B1 + B6 + B12 G.L. Pharma, 40 mg + 74,1 mg + 0,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera:

40 mg benfotiaminy (witamina B₁)

74,1 mg pirydoksyny (witamina B₆), co odpowiada 90 mg pirydoksyny chlorowodoru

0,25 mg cyjanokobalaminy (witamina B₁₂)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe do białawych, okrągłe i dwuwypukłe tabletki powlekane, bez linii podziału, o średnicy 8,3 mm ± 0,2 mm i grubości 4,7 ± 0,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie potwierdzonego niedoboru witamin B₁, B₆ i B₁₂ w celu zapobiegania lub leczenia schorzeń neurologicznych (np. polineuropatii).

Produkt leczniczy Vitaminum B1 + B6 + B12 G.L. Pharma jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

1 tabletki powlekana na dobę.

W ostrych stanach może być konieczne stosowanie 1 tabletki powlekanej do 3 razy na dobę, w przypadku gdy schorzenia neurologiczne (np. polineuropatia) już występują.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vitaminum B1 + B6 + B12 G.L. Pharma dla dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek/wątroby i osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a także u osób w podeszłym wieku.

Okres stosowania

Czas trwania terapii powinien być możliwie jak najkrótszy.

Czas trwania terapii zależy od przyczyny niedoboru, obrazu klinicznego i skuteczności leczenia, powinien zostać ponownie określony po 4 tygodniach terapii. Efekt leczenia powinien być monitorowany.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku, popijając wystarczającą ilością płynu, o dowolnej porze dnia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Długotrwałe przyjmowanie (ponad 6 miesięcy) dużych dawek pirydoksyny może powodować neuropatie obwodowe (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Witamina B₁

Jednoczesne spożywanie alkoholu zmniejsza wchłanianie tiaminy i niekorzystnie wpływa na zdolność jej magazynowania oraz metabolizm.

U pacjentów przyjmujących 5-fluorouracyl lub podobne leki przeciwnowotworowe, mogą wystąpić niedobory witaminy B₁.

Witamina B₆

Duże dobowe dawki pirydoksyny mogą zmniejszać stężenie we krwi niektórych leków przeciwpadaczkowych. W przypadku stosowania dużych dawek pirydoksyny należy monitorować jednoczesne stosowanie karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu lub prymidonu.

Jednoczesne stosowanie antagonistów pirydoksyny (np. hydralazyny, izoniazydu, D-penicylaminy, cykloseryny) może prowadzić do niedoboru witaminy B₆. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych również może zwiększać zapotrzebowanie na pirydoksynę.

W przypadku jednoczesnego podawania lewodopy, witamina B₆ może osłabiać jej działanie. Jednak interakcja ta nie występuje, gdy lewodopa jest podawana z inhibitorami dopa-dekarboksylazy: karbidopą lub benserazydem, co jest obecnie powszechną praktyką kliniczną. Dlatego w większości przypadków interakcja ta nie ma znaczenia klinicznego.

Pirydoksyna zmniejsza aktywność, jak również neurotoksyczność altretaminy.

Witamina B₁₂

Wchłanianie witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego może być zmniejszone przez neomycynę, kwas aminosalicylowy, antagonistów histaminy H₂ (takich jak cymetydyna, famotydyna, nizatydyna, roksatydyna i ranitydyna), omeprazol i kolchicynę.

Stężenie witaminy B₁₂ w surowicy może być zmniejszone przez stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

Leczenie fenobarbitem, pregabalina, prymidone lub topiramatem wiąże się z obniżeniem stężenia witaminy B₁₂.

Niektórzy pacjenci uzależnieni od alkoholu z niedokrwistością megaloblastyczną mogą reagować na leczenie witaminą B₁₂ pomimo prawidłowego stężenia kobalaminy w surowicy. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas interpretacji wyników badań stężenia witaminy B₁₂ u osób uzależnionych od alkoholu ze względu na możliwość wystąpienia funkcjonalnego niedoboru witaminy B₁₂.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Vitaminum B1 + B6 + B12 G.L. Pharma u kobiet w ciąży. Dlatego kobiety w ciąży nie powinny przyjmować tego produktu.

Karmienie piersią

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Vitaminum B1 + B6 + B12 G.L. Pharma u kobiet karmiących piersią. Dlatego kobiety karmiące piersią nie powinny przyjmować tego produktu.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały możliwą toksyczność reprodukcyjną witaminy B₆ (patrz punkt 5.3). Dotychczas nie stwierdzono żadnych klinicznych oznak negatywnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vitaminum B1 + B6 + B12 G.L. Pharma nie ma wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często	≥ 1/10
Często	≥ 1/100 do < 1/10
Niezbyt często	≥ 1/1000 do < 1/100
Rzadko	≥ 1/10000 do < 1/1000
Bardzo rzadko	< 1/10000
Częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Bardzo rzadko	Reakcja nadwrażliwości ¹⁾
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Częstość nieznana	Czuciowa neuropatia obwodowa ²⁾ Ból głowy Parestezje Objaw Lhermitte'a
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Bardzo rzadko	Nudności, wzdęcia, biegunka, zaparcia, ból brzucha
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Częstość nieznana	Chromaturia (zmiana zabarwienia moczu) ³⁾

1) Reakcje skórne (np. wysypka lub świąd, wysypka - trądzikopodobna lub pęcherzowa), anafilaksja, gorączka, pokrzywka, zaczerwienienie, zawroty głowy, złe samopoczucie, drżenie, duszność lub tachykardia.

Reakcje nadwrażliwości występują głównie po podaniu pozajelitowym witaminy B₁ lub witaminy B₁₂.

2) Głównie po długotrwałym przyjmowaniu (przez ponad 6 miesięcy) dużych dawek witaminy B₆ (patrz punkty 4.4 i 4.9).

3) Nieszkodliwe czerwone zabarwienie moczu, które może być niepokojące dla pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Witamina B₁

Benfotiamina ma szeroki zakres terapeutyczny, objawy przedawkowania nie są spodziewane w przypadku podania doustnego.

Witamina B₆

Wysokie dawki witaminy B₆ (200 mg na dobę przez bardzo długi czas lub kilka gramów na dobę przez krótszy czas) mogą wywoływać neuropatię czuciową, charakteryzującą się zmianami chodu i uczucia obwodowego. Niewielkie objawy neurologiczne mogą być widoczne przy dawkach 100 mg/dobę lub większych, jeśli są stosowane przez długi czas. Nie można jednak określić dokładnego progu niekorzystnych skutków ze względu na indywidualne różnice we wrażliwości. Nie istnieje specyficzne antidotum.

Witamina B₁₂

Objawy przedawkowania nie są spodziewane w przypadku dawkowania doustnego.

Nadmierna podaż kobalaminy może być szkodliwa, ponieważ skojarzona suplementacja kwasu foliowego, pirydoksyny i kobalaminy u pacjentów z nefropatią cukrzycową powodowała szybsze pogorszenie czynności nerek i zwiększenie częstości występowania zdarzeń naczyniowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty witaminy B₁ w połączeniu z witaminami B₆ i (lub) B₁₂

Kod ATC: A11DB

Mechanizm działania

Witamina B₁

Benfotiamina, rozpuszczalny w tłuszczach prolek, jest przekształcana w organizmie w biologicznie aktywny pirofosforan tiaminy (TPP). TPP bierze udział w niektórych ważnych procesach metabolizmu węglowodanów. Działa jako koenzym w konwersji pirogronianu do acetylo-CoA oraz podczas transketolazy w cyklu pentozofosforanowym. Ponadto odgrywa rolę podczas transformacji α -ketoglutaranu do bursztynylo-CoA w cyklu kwasu cytrynowego.

Witamina B₆

Aktywna forma witaminy B₆, 5'-fosforan pirydoksalu, służy jako koenzym w kilku reakcjach enzymatycznych w metabolizmie aminokwasów, węglowodanów i lipidów. Jest również niezbędna do tworzenia hemoglobiny.

Witamina B₁₂

Witamina B₁₂ jest kofaktorem w syntezie DNA, zarówno w metabolizmie kwasów tłuszczowych, jak i aminokwasów. Jest ważna w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego poprzez swoją rolę w syntezie mieliny oraz w układzie krążenia w dojrzewaniu czerwonych krwinek w szpiku kostnym.

Działanie farmakodynamiczne

Witaminy B₁, B₆ i B₁₂ są niezbędne dla utrzymania zdrowia układu nerwowego.

Wszystkie trzy witaminy z grupy B odgrywają fundamentalną rolę w układzie nerwowym, zarówno pod względem strukturalnym, jak i w utrzymaniu prawidłowych funkcji układu nerwowego. Ich połączenie

przyczynia się do usprawnienia naprawy nerwów, zarówno w przyspieszaniu regeneracji tkanki nerwowej, jak i odzyskiwaniu funkcji nerwów poprzez różne mechanizmy.

Witaminy z grupy B odgrywają rolę w nocyciepcji i mogą być stosowane w łagodzeniu bólu i hiperalgezji w bolesnych stanach, takich jak zespół cieśni nadgarstka, lumbago i neuropatie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Witamina B₁

Wchłanianie

Tylko niewielkie ilości rozpuszczalnej w wodzie tiaminy są dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Lipofilny prolek benfotiamina jest znacznie lepiej wchłaniany niż rozpuszczalne w wodzie sole tiaminy.

Witamina B₁ jest wchłaniana w górnym odcinku jelita cienkiego na dwa sposoby: z wykorzystaniem transportu aktywnego przy małych stężeniach oraz biernej dyfuzji przy dużych stężeniach. Transport aktywny jest największy w jelicie czczym i krętym.

Dystrybucja

We krwi witamina B₁ jest rozprowadzana między osoczem (10%) a komórkami (90%). Fizjologiczne stężenie estru fosforanowego we krwi pełnej wynosi od 20 do 75 µg/L. Jest szeroko dystrybuowana w większości tkanek ciała i dyfunduje zgodnie z gradientem stężeń w wątrobie, sercu, nerkach i mózgu. Witamina B₁ znajduje się w mleku matki i przekracza barierę krew-mózg oraz barierę łożyskową.

Metabolizm

Wewnątrz komórki tiamina występuje głównie w postaci difosforanu.

Maksymalne stężenie tiaminy w osoczu jest około 5-krotnie wyższe po przyjęciu benfotiaminy, a biodostępność jest około 3,6 razy wyższa niż w przypadku tiaminy chlorowodoru i lepsza niż w przypadku innych lipofilowych pochodnych tiaminy. Wzrost względnej biodostępności jest najbardziej znaczący w mózgu (25-krotny wzrost) i mięśniach (5-krotnie większa inkorporacja), ale wchłanianie w innych narządach, takich jak wątroba i nerki, jest również od 10 do 40% lepsze.

Eliminacja

Tiamina nie jest magazynowana w organizmie w znaczącym stopniu, a ilości przekraczające zapotrzebowanie organizmu są wydalane w postaci niezmienionej lub jako metabolity z moczem.

Witamina B₆

Wchłanianie

Pirydoksyna, pirydoksal i pirydoksamina są łatwo wchłaniane z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym do bardzo dużych dawek. Wpływ jednoczesnego przyjmowania pokarmu na wchłanianie jest znikomy.

Dystrybucja

Większość fosforanu pirydoksalu jest związana z białkami, głównie albuminami.

Witamina B₆ jest magazynowana głównie w wątrobie. Niski poziom witaminy B₆ został opisany u osób starszych.

Witamina B₆ znajduje się w mleku matki i przenika przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową.

Metabolizm

Po wchłonięciu witamina B₆ jest przekształcana do aktywnych form fosforanu pirydoksalu i fosforanu pirydoksaminy. Utlenianie do kwasu 4-pirydoksoowego i innych nieaktywnych metabolitów zachodzi w wątrobie.

Klirens osoczowy i objętość dystrybucji fosforanu pirydoksalu znacznie zmniejszają się po suplementacji, ale okres półtrwania nie ulega zmianie. Klirens fosforanu pirydoksalu w osoczu zależy zatem od poziomu witaminy B₆ u danej osoby.

Eliminacja

Nieaktywne metabolity są wydalane z moczem. Wraz ze wzrostem dawki proporcjonalnie większe ilości są wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Witamina B₁₂

Wchłanianie

Wchłanianie z jelita cienkiego odbywa się za pośrednictwem dwóch mechanizmów:

- aktywnego: wiązanie z czynnikiem wewnętrznym (glikoproteiną wydzielaną przez błonę śluzową żołądka)
- biernego przepływu do krwi niezależnie od czynnika wewnętrznego. Niewielka część witaminy obecnej w żywności jest wchłaniana w ten sposób, chociaż proces odgrywa większą rolę przy większych ilościach, takich jak te stosowane terapeutycznie.

Wchłanianie jest zaburzone u pacjentów z brakiem czynnika wewnętrznego, z zespołem złego wchłaniania, z chorobą lub nieprawidłowością jelit lub po gastrektomii.

Dystrybucja

Specyficzne białka osocza zwane „transkobalaminami” biorą udział w szybkim transporcie kobalamin do tkanek. Witamina B₁₂ jest magazynowana głównie w wątrobie, a jej dobowe zapotrzebowanie wynosi około 1 µg. Wskaźnik wymiany wynosi 2,5 µg witaminy B₁₂ na dobę lub 0,05% całkowitej ilości przechowywanej w organizmie.

Witamina B₁₂ jest wyjątkową witaminą z grupy B, ponieważ może być przechowywana w znacznych ilościach, zwłaszcza w wątrobie i nerkach.

Witamina B₁₂ znajduje się w mleku matki i przenika przez barierę krew-mózg oraz barierę łożyskową. Kobalamina przenika przez łożysko i znajduje się w mleku matki.

Metabolizm

We krwi witamina B₁₂ jest w znacznym stopniu związana z transkobalaminami. Podlega intensywnemu krążeniu wątrobowo-jelitowemu.

Eliminacja

Część dawki jest wydalana z moczem, większość w ciągu pierwszych 8 godzin; wydalanie z moczem stanowi jednak tylko niewielką część usuwania dawek dostarczanych z pokarmem.

Witamina B₁₂ jest głównie wydzielana do żółci i w większości ponownie wchłaniana przez zwrotne krążenie jelitowo-wątrobowe.

Inne szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Niedobory witamin rozpuszczalnych w wodzie mogą wystąpić u pacjentów z mocnicą, głównie z powodu ograniczonego spożycia i utraty podczas przewlekłej hemodializy i dializy otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Wykazano, że suplementacja tiaminy poprawia wykorzystanie glukozy u pacjentów z marskością wątroby i hiperglikemią.

Pacjenci z marskością wątroby i innymi chorobami wątroby często mają niższe stężenie 5'-fosforanu pirydoksalu w osoczu.

Pacjenci spożywający nadmierne ilości alkoholu

Metabolizm witaminy B₁ jest szczególnie wrażliwy na nadmierne spożycie alkoholu, ponieważ alkohol zmniejsza wchłanianie witaminy B₁ i zwiększa jej wydalanie. Alkohol hamuje również aktywację witaminy B₁ do jej koenzymu w postaci estru pirofosforanu tiaminy.

Osoby przewlekłe nadużywające alkoholu często mają obniżony poziom 5'-fosforanu pirydoksalu w osoczu.

Osoby w podeszłym wieku

Niski poziom witaminy B₆ został opisany u osób w podeszłym wieku, ale nie ma wyraźnych dowodów na nieprawidłową gospodarkę witaminą B₆ u osób w tej grupie wiekowej.

Wchłanianie witaminy B₁₂ związanej z białkami jest zmniejszone u osób w podeszłym wieku; w związku z tym szacuje się, że niedobór witaminy B₁₂ dotyczy od 10% do 15% osób w wieku powyżej 60 lat.

Inne szczególne grupy pacjentów

Nie ma dowodów na to, że dane farmakokinetyczne dotyczące witamin B₁, B₆ i B₁₂ różnią się w populacji dzieci i młodzieży lub u pacjentów otyłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań nieklinicznych są niekompletne. Dostępne dane niekliniczne dla witamin B₁, B₆ i B₁₂ nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój.

U samców szczurów długotrwałe podawanie bardzo dużych dawek witaminy B₆ spowodowało uszkodzenie spermatogenezy.

Długotrwałe podawanie witaminy B₆ w dużych dawkach powodowało degenerację i utratę aksonów i mieliny u psów oraz u szczurów, a także odnerwienie czuciowe i wtórne zwyrodnienie nerwów u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (102)

Magnezu stearynian

Powidon K30

Skrobia żelowana, kukurydziana

Sodu cytrynian

Kwas cytrynowy jednowodny

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy

Kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu poli(winylowego)

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glicerolu monokaprylokapronian (typ I)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z formowanej na zimno folii dolnej (OPA/Aluminium/PVC) laminowanej arkuszami aluminium (folia pokrywająca) zawierające 20, 50 lub 100 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**