

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

3BE (250+250+1) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει:

Θειαμίνη υδροχλωρική	250 mg	(Βιταμίνη B <sub>1</sub> )
Πυριδοξίνη υδροχλωρική	250 mg	(Βιταμίνη B <sub>6</sub> )
Κυανοκοβαλαμίνη	1 mg	(Βιταμίνη B <sub>12</sub> )

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 99 mg λακτόζης.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το 3BE ενδείκνυται για νευρολογικές ασθένειες που προκαλούνται από σοβαρή έλλειψη βιταμινών B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> και B<sub>12</sub>.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ένα επικαλυμμένο δισκίο μία φορά την ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε ένα επικαλυμμένο δισκίο 3 φορές την ημέρα.

Τρόπος χορήγησης

Από το στόμα.

Τα επικαλυμμένα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα μαζί με άφθονο υγρό μετά

τα γεύματα.

#### Διάρκεια χορήγησης

Ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να αποφασίσει για τη διάρκεια της χορήγησης.

Μετά από μέγιστη περίοδο τεσσάρων εβδομάδων, θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα μειωθεί η δόση (Βλέπε ενότητα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το 3BE αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση και θηλασμός.
- Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.
- Τα επικαλυμμένα δισκία 3BE δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιά και εφήβους λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε δραστικές ουσίες.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η κλινική εικόνα καθώς και οι εργαστηριακές παράμετροι της δεσμικής μύελωσης ή της κακοήθους αναιμίας μπορεί να επηρεαστούν με τη χορήγηση βιταμίνης B12.

Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας (παραίσθησία), θα πρέπει να επανεξετάζεται η δοσολογία και να διακόπτεται η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν, εάν κρίνεται απαραίτητο. Έχουν παρατηρηθεί νευροπάθειες από μακροχρόνια χορήγηση (περισσότερο από 6-12 μήνες) ημερήσιων δοσολογιών που υπερβαίνουν τα 50 mg βιταμίνης B6 καθώς και σε βραχυχρόνια χορήγηση (περισσότερο από 2 μήνες) άνω του 1 g βιταμίνης B6 ημερησίως. Ως εκ τούτου, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση σε μακροχρόνια θεραπεία.

#### **Το 3BE περιέχει λακτόζη.**

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η θειαμίνη αδρανοποιείται από την 5-φθοροουρακίλη καθώς η τελευταία αναστέλλει ανταγωνιστικά τη φωσφορυλίωση της θειαμίνης προς πυροφωσφορική θειαμίνη.

Τα αντιόξινα μειώνουν την απορρόφηση της θειαμίνης.

Τα διουρητικά βρόγχου, π.χ. η φουροσεμίδη η οποία αναστέλλει τη σωληναριακή επαναρρόφηση μπορεί να προκαλέσει αυξημένη απέκκριση θειαμίνης κατά τη μακροχρόνια θεραπεία και, συνεπώς, μείωση του επιπέδου της θειαμίνης στον ορό.

Εάν ληφθεί ταυτόχρονα με λεβοντόπα, η βιταμίνη Β6 μπορεί να μειώσει την επίδραση της.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστών πυριδοξίνης (π.χ. ισονιαζίδης (INH), υδραλαζίνης, D-πενικιλλαμίνης ή κυκλοσερίνης) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης Β6 (πυριδοξίνης).

Η μακροχρόνια χρήση παραγόντων μείωσης του γαστρικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια βιταμίνης Β12.

Το αλκοόλ και το μαύρο τσάι μειώνουν την απορρόφηση της θειαμίνης.

Ποτά που περιέχουν θειώδη (π.χ. κρασί) ενισχύουν την αποικοδόμηση της θειαμίνης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού η ημερήσια δόση βιταμίνης Β6 δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mg.

Επειδή αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει βιταμίνη Β6 250 mg σε κάθε δισκίο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Τα επικαλυμμένα δισκία 3BE δεν έχουν καμιά επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρακάτω ταξινομούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα εμφάνισης. Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην ακόλουθη κατηγοριοποίηση συχνοτήτων:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Άγνωστες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος:*

Μη γνωστές: Η μακροχρόνια λήψη ( $> 6-12$  μήνες) ημερήσιας δόσης  $> 50$  mg βιταμίνης Β6 μπορεί να προκαλέσει περιφερική αισθητική νευροπάθεια.

*Διαταραχές του γαστρεντερικού:*

Μη γνωστές: Γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως ναυτία, έμετος, διάρροια και κοιλιακό άλγος.

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:*

Πολύ σπάνιες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εφίδρωση, ταχυκαρδία και δερματικές αντιδράσεις όπως κνησμός και κνίδωση.

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:*

Μη γνωστές: Χρωματουρία (κοκκινωπά ούρα) εμφανίζεται τις πρώτες 8 ώρες μετά τη χορήγηση και συνήθως υποχωρεί εντός 48 ωρών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Ελλάδα  
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

##### *Βιταμίνη Β1:*

Η θειαμίνη έχει ένα ευρύ θεραπευτικό φάσμα. Πολύ υψηλές δόσεις (πάνω από 10 g) έχουν ως αποτέλεσμα τον αποκλεισμό των γαγγλίων, παρόμοιο με αυτόν του κουραρίου, και καταστέλλουν την αγωγή νευρικών παλμών.

##### *Βιταμίνη Β6:*

Η τοξικότητα της βιταμίνης Β6 μπορεί να θεωρηθεί πολύ χαμηλή. Η μακροχρόνια θεραπεία (>6-12 μήνες) ημερήσιας δοσολογίας > 50 mg βιταμίνης Β6 μπορεί, ωστόσο, να προκαλέσει περιφερική αισθητική νευροπάθεια και άλλα σύνδρομα αισθητικής νευροπάθειας. Αυτά τα συμπτώματα βελτιώνονται σταδιακά με τη διακοπή της βιταμίνης.

Η συνεχής πρόσληψη βιταμίνης Β6 σε ημερήσια δόση μεγαλύτερη από 1 g για περισσότερο από δύο μήνες μπορεί να οδηγήσει σε νευροτοξικές επιδράσεις.

Νευροπάθειες με αταξία και διαταραχές αισθητικότητας, εγκεφαλικοί σπασμοί με μεταβολές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG), καθώς και, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, υποχρωμική αναιμία και σμηγματορροϊκή δερματίτιδα έχουν περιγραφεί μετά από χορήγηση περισσότερων από 2 g ημερησίως.

##### *Βιταμίνη Β12:*

Έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές αντιδράσεις, εκζεματικές αλλοιώσεις του δέρματος και καλοήθης ακμή μετά από παρεντερική χορήγηση υψηλών δόσεων (σε σπάνιες περιπτώσεις και μετά από του στόματος δόσεις).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Βιταμίνη Β1 σε συνδυασμό με τη βιταμίνη Β6 και/ή τη βιταμίνη Β12

Κωδικός ATC: A11DB

Τα επικαλυμμένα δισκία 3ΒΕ περιέχουν έναν συνδυασμό νευροτρόπων δραστικών ουσιών του συμπλέγματος των βιταμινών Β. Οι περιεχόμενες βιταμίνες θειαμίνη (Β1), πυριδοξίνη (Β6) και κοβαλαμίνη (Β12) έχουν ιδιαίτερο ρόλο ως συνένζυμα στον ενδιάμεσο μεταβολισμό στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα.

Όπως όλες οι άλλες βιταμίνες, αποτελούν απαραίτητα θρεπτικά συστατικά τα οποία δεν μπορεί να συνθέσει ο οργανισμός.

Η θεραπευτική πρόσληψη βιταμινών Β1, Β6 και Β12 εξισορροπεί τις ελλείψεις λόγω της ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης βιταμινών και έτσι εξασφαλίζει τη διαθεσιμότητα των απαιτούμενων ποσοτήτων συνενζύμων.

Η θεραπευτική χορήγηση αυτών των βιταμινών σε ασθένειες του νευρικού συστήματος χρησιμοποιείται, αφενός, στην αντιστάθμιση των συνακόλουθων ελλείψεων (πιθανώς λόγω αυξημένων απαιτήσεων που προκαλούνται από την ασθένεια) και, αφετέρου, για την τόνωση των φυσικών μηχανισμών επιδιόρθωσης.

#### *Θειαμίνη (βιταμίνη Β1)*

Η πυροφωσφορική θειαμίνη (ΤΡΡ) είναι η δραστική μορφή της βιταμίνης Β1 και δρα ως συνένζυμο για έναν αριθμό ενζύμων (π.χ. πυροσταφυλική αφυδρογονάση και τρανσκετολάση). Κατά συνέπεια, η βιταμίνη Β1 εμπλέκεται κυρίως στον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Ωστόσο, παρεμβαίνει επίσης στη σύνθεση λιπιδίων και αμινοξέων. Τα νευρικά κύτταρα καλύπτουν τις ενεργειακές τους απαιτήσεις αποκλειστικά μέσω της ενζυματικής οξειδωσης και αποκαρβοξυλίωσης της γλυκόζης, έτσι η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης Β1 είναι ζωτικής σημασίας. Η θειαμίνη συμμετέχει επίσης στην αγωγή νευρικών παλμών. Επιπλέον, αποτελέσματα που έχουν ληφθεί από πειράματα δείχνουν μια αναλγητική δράση της θειαμίνης.

Οι εκδηλώσεις ανεπάρκειας βιταμίνης Β1 είναι πολύπλευρες και μπορούν να επηρεάσουν το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό, το δέρμα και άλλα συστήματα του σώματος. Συγκεκριμένα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πολυνευροπάθεια με παραισθησία (μυρμήγκιασμα, κάψιμο, μούδιασμα), υπεραισθησία (αυξημένη ευαισθησία), μυϊκή αδυναμία, μεταβολή της ευαισθησίας στη θερμοκρασία, οίδημα και άλλα.

#### *Πυριδοξίνη (βιταμίνη Β6)*

Η φωσφορική πυριδοξάλη, η βιολογικά ενεργή μορφή της πυριδοξίνης, είναι το καθοριστικό συνένζυμο στον μεταβολισμό αμινοξέων. Συμμετέχει στο σχηματισμό των φυσιολογικά ενεργών αμινών (π.χ. σεροτονίνη, ισταμίνη, αδρεναλίνη) μέσω διαδικασιών αποκαρβοξυλίωσης, καθώς και σε αναβολικές και καταβολικές διαδικασίες μέσω τρανσαμίνωσης.

Η φωσφορική πυριδοξάλη παίζει ουσιαστικό ρόλο στο νευρικό σύστημα, ειδικά στον ενζυματικά ελεγχόμενο μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών. Ως καταλύτης των πρώτων σταδίων της βιοσύνθεσης της σφιγγοσίνης, η φωσφορική πυριδοξάλη έχει επίσης βασικό ρόλο στον μεταβολισμό των σφιγγολιπιδίων. Τα σφιγγολιπίδια είναι απαραίτητα συστατικά του περιβλήματος μυελίνης των νευρικών κυττάρων. Πειραματικά μοντέλα σε ζώα έχουν δείξει ότι η βιταμίνη Β6 έχει αναλγητική επίδραση.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης Β6 μπορεί να συσχετιστεί με περιφερική νευρίτιδα και νευροπάθεια, παραισθησία, κάψιμο, επώδυνη δυσαισθησία, καταστολή των ανοσολογικών αντιδράσεων, αναιμία, βλάβες των βλεννογόνων και άλλα συμπτώματα.

#### *Κοβαλαμίνη (βιταμίνη Β12)*

Η βιταμίνη Β12 στις συνενζυματικές μορφές της (5-δεοξυαδενοσυλοκοβαλαμίνη και μεθυλοκοβαλαμίνη) εμπλέκεται σε ενζυματικά καταλυόμενες ενδομοριακές μεταφορές υδρογόνων και μεθυλομάδων. Η βιταμίνη Β12 εμπλέκεται επίσης στη σύνθεση της μεθειονίνης (που συνδέεται στενά με τη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων) και στο μεταβολισμό των λιπιδίων, μέσω της μετατροπής του προπιονικού οξέος σε ηλεκτρικό οξύ.

Η βιταμίνη B12 εμπλέκεται στη μεθυλίωση της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης, συστατικό του περιβλήματος μυελίνης του νευρικού συστήματος. Η μεθυλίωση αυξάνει τις λιπόφιλες ιδιότητες της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης, οι οποίες ευνοούν την αυξημένη ενσωμάτωση στα στρώματα μυελίνης.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικά συμπτώματα όπως παραισθησία, μούδιασμα, δυσλειτουργία βάδισης, βλάβη της αίσθησης δονήσεων, πολυνευρίτιδα (κυρίως αισθητήρια, στα περιφερικά άκρα) αταξία και άλλα. Περαιτέρω συμπτώματα μπορεί να είναι αναιμία, οπτική ατροφία, επίδραση στην πνευματική κατάσταση και άλλα.

#### *Συνδυασμός των βιταμινών B1, B6 και B12*

Οι νευροτρόπες βιταμίνες B1, B6 και B12 μόνες τους, και σε συνδυασμό ως αποτέλεσμα βιοχημικής συνέργειας, έχουν ιδιαίτερη σημασία για το μεταβολισμό στο νευρικό σύστημα, γεγονός που δικαιολογεί τη συνδυασμένη χρήση τους.

Επιπλέον, στους περισσότερους πληθυσμούς ασθενών, όπως οι ηλικιωμένοι, οι διαβητικοί ασθενείς και άλλοι, εμφανίζεται ανεπάρκεια και των τριών νευροτρόπων βιταμινών.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι αυτός ο συνδυασμός των νευροτρόπων βιταμινών B επιταχύνει τις αναγεννητικές διεργασίες σε κατεστραμμένες νευρικές ίνες, γεγονός που οδηγεί τελικά σε βελτιωμένη αποκατάσταση της λειτουργίας και της νεύρωσης των μυών. Σε μοντέλο πειραματικά προκαλούμενου διαβήτη σε αρουραίους, η χορήγηση βιταμινών του συμπλέγματος B απέτρεψε ή μείωσε τη χαρακτηριστική βλάβη των νευρών, έτσι ώστε να αντισταθμιστεί η επιδείνωση των λειτουργικών ιδιοτήτων (αντινευροπαθητική δράση).

Επιπλέον, ο συνδυασμός βιταμινών B1, B6 και B12 έχει αποδειχθεί ότι έχει συνεργική δράση όταν συνδυάζεται με ΜΣΑΦ για την αντιμετώπιση του πόνου.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η συνδυασμένη χορήγηση βιταμινών B1, B6 και B12 δεν αναμένεται να έχει αρνητική επίδραση στη φαρμακοκινητική των επιμέρους βιταμινών.



### *Θειαμίνη (βιταμίνη B1):*

Η θειαμίνη έπειτα από του στόματος χορήγηση ακολουθεί ένα διπλό δοσοεξαρτώμενο μηχανισμό μεταφοράς: Ενεργή απορρόφηση έως συγκεντρώσεις των 2  $\mu\text{mol}$  και παθητική διάχυση σε συγκεντρώσεις άνω των 2  $\mu\text{mol}$ .

Δεν υπάρχει σχεδόν καμία απορρόφηση στο στομάχι και στο ελκώδες έντερο. Η θειαμίνη που σχηματίζεται από τη χλωρίδα του παχέος εντέρου δεν απορροφάται. Η απορρόφηση της θειαμίνης λαμβάνει χώρα μετά από φωσφορυλίωση στα επιθηλιακά κύτταρα· ένας μηχανισμός μεταφορέων θεωρείται ότι εμπλέκεται στη διέλευση μέσω του εντερικού τοιχώματος.

Μετά την απορρόφηση από τον εντερικό βλεννογόνο, η θειαμίνη μεταφέρεται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας. Στο ήπαρ, η θειαμίνη φωσφορυλιώνεται προς πυροφωσφορική θειαμίνη (TPP) και τριφωσφορική θειαμίνη (TTP) μέσω της κινάσης της θειαμίνης.

Ο βιολογικός χρόνος ημιζωής της θειαμίνης στον άνθρωπο είναι περίπου 9,5 έως 18,5 ημέρες, με χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής περίπου 4 ώρες.

Ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να αποθηκεύσει περίπου 30 mg θειαμίνης. Λόγω του γρήγορου μεταβολισμού, οι αποθεματικές πηγές θειαμίνης διαρκούν για πολύ περιορισμένο χρονικό διάστημα, 4-10 ημερών.

### *Πυριδοξίνη (βιταμίνη B6):*

Η πυριδοξίνη απορροφάται πολύ γρήγορα, κυρίως στην ανώτερη γαστρεντερική οδό, και απεκκρίνεται με μέγιστο μεταξύ 2 και 5 ωρών.

Οι βιταμίνες δεσμεύονται στην αλβουμίνη. Η βιταμίνη B6 περνά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και διαπερνά τον πλακούντα. Το κύριο προϊόν απέκκρισης είναι το 4-πυριδοξικό οξύ. Η ποσότητα του τελευταίου εξαρτάται από τη δόση βιταμίνης B6 που έχει ληφθεί.

Η βιταμίνη B6 φωσφορυλιώνεται κυρίως στο ήπαρ, σχηματίζοντας τη βιολογικά δραστική φωσφορική πυριδοξάλη. Για να διαπεράσει τις κυτταρικές μεμβράνες, η φωσφορυλιωμένη βιταμίνη B6 πρέπει να υδρολυθεί από την αλκαλική φωσφατάση για να ελευθερωθεί η βιταμίνη B6. Η μεταφορά στα κύτταρα γίνεται με απλή διάχυση και ακολουθείται από επαναφωσφορυλίωση· επίσης, ένα σύστημα μεταφοράς με τη

μεσολάβηση ενός εξειδικευμένου εντερικού φορέα για την πρόσληψη πυριδοξίνης έχει συζητηθεί πρόσφατα.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται μετά από 3,5 έως 4 ώρες. Ο βιολογικός χρόνος ημιζωής της φωσφορικής πυριδοξάλης είναι περίπου 15 - 25 ημέρες με χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής περίπου 3 ώρες. Η αποθεματική χωρητικότητα βιταμίνης B6 μπορεί να διαρκέσει 14 έως 42 ημέρες. Περίπου 40 έως 150 mg μπορούν να αποθηκευτούν. Η απέκκριση στα ούρα κυμαίνεται από 1,7 έως 3,6 mg την ημέρα.

#### *Κοβαλαμίνη (βιταμίνη B12):*

Η κοβαλαμίνη απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα μέσω δύο μηχανισμών:

- Απελευθέρωση μέσω του γαστρικού οξέος και άμεση σύνδεση με τον ενδογενή παράγοντα. Μέσω αυτού του μηχανισμού απορροφάται μια μέγιστη ποσότητα βιταμίνης B12 των 1,5-2 μg μετά από του στόματος χορήγηση.
- Ανεξάρτητα από τον ενδογενή παράγοντα μέσω παθητικής διάχυσης στο αίμα.

Σε δόσεις άνω των 1,5 μg αυξάνεται η σημασία του τελευταίου μηχανισμού.

Οι ασθενείς με κακοήγη αναιμία απορροφούν περίπου το 1% από του στόματος χορηγούμενων δόσεων των 100 μg και άνω.

Η βιταμίνη B12 αποθηκεύεται κυρίως στο ήπαρ, η ημερήσια απαίτηση είναι 1 μg.

Ο ρυθμός μεταβολισμού είναι 2,5 μg βιταμίνης B12 ανά ημέρα, ή 0,05% της αποθηκευμένης ποσότητας. Ο βιολογικός χρόνος ημιζωής είναι περίπου 1 έτος.

Η βιταμίνη B12 απεκκρίνεται κυρίως μέσω της χολής και επαναπορροφάται σε μεγάλο βαθμό από την εντεροηπατική κυκλοφορία.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Η τοξικότητα των βιταμινών B1, B6 και B12 είναι πολύ χαμηλή. Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν πιθανό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Η σχετική διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν περιέχει ευρήματα που να δείχνουν ότι οι βιταμίνες B1, B6 και B12 έχουν καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες ή τερατογόνες ιδιότητες.

Χρόνια τοξικότητα: Στα ζώα, πολύ υψηλές δόσεις βιταμίνης B1 προκαλούν βραδυκαρδία. Άλλα συμπτώματα είναι ο αποκλεισμός των αυτόνομων γαγγλίων και των νευρομυικών συνάψεων. Η από του στόματος χορήγηση 150-200 mg βιταμίνης B6/kg σωματικού βάρους/ημέρα για περίοδο 100-107 ημερών προκάλεσε αταξία, μυϊκή αδυναμία, διαταραχές της ισορροπίας, καθώς και εκφυλιστικές αλλαγές των αξόνων και των στρωμάτων μυελίνης σε σκύλους. Μελέτες σε ζώα έδειξαν επίσης περιστατικά σπασμών και μειωμένου συντονισμού μετά από υψηλές δόσεις βιταμίνης B6.

Υψηλές δόσεις βιταμίνης B12 (κυανοκοβαλαμίνη) σε αρουραίους, χορηγούμενες ενδοφλεβίως τρεις φορές την εβδομάδα σε δόσεις 1, 5, 25 ή 100 mg / kg / bw για 26 εβδομάδες δεν οδήγησαν σε κλινικά συμπτώματα τοξικότητας.

Μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος δράση: Δεν αναμένονται μεταλλαξιογόνες επιδράσεις από τις βιταμίνες B1 και B6 στην κλινική χρήση.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα σχετικά με την καρκινογόνο δράση των βιταμινών B1 και B6.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα: Η θειαμίνη μεταφέρεται ενεργά στο έμβryo. Οι συγκεντρώσεις στο έμβryo και το νεογέννητο υπερβαίνουν τις μητρικές συγκεντρώσεις βιταμίνης B1. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες συστηματικές έρευνες στον άνθρωπο για την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε σχέση με τη χρήση βιταμίνης B1 σε δόσεις που υπερβαίνουν τις αναφερόμενες ημερήσιες απαιτήσεις.

Η βιταμίνη B6 δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς με μελέτες σε ζώα. Μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους δεν έδωσε ενδείξεις τερατογόνου δράσης. Σε αρσενικούς αρουραίους η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων βιταμίνης B6 προκάλεσε βλάβη στη σπερματογένεση.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από την πρόσληψη περίσσειας βιταμίνης B12 στην αναπαραγωγή, την ανάπτυξη ή τη γαλουχία σε ζώα ή ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Lactose, Povidone, Magnesium stearate, Croscarmellose sodium, Cellulose

microcrystalline.

*Επικάλυψη (Opadry pink)*: Hypromellose, Titanium dioxide, Macrogol, Iron oxide red, Iron oxide yellow.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Να φυλάσσετε σε μέρη που δεν το φτάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το 3ΒΕ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ, επιμήκη δισκία, που συσκευάζονται σε κυψέλες Alu-PVC/PVDC των 10 δισκίων.

Το προϊόν διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 20 ή 30 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

Nassington Limited

Ιπποκράτους 3Α Ακρόπολη, 2006 Λευκωσία, Κύπρος

Τηλ: 2107475196

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**