

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

B-complex obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje 4 mg tiaminijevega klorida, 5 mg riboflavina, 2 mg piridoksinijevega klorida, 1 µg cianokobalamina, 5 mg kalcijevega pantotenata in 25 mg nikotinamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

laktoza	saharoza	tartrazin (E102)	sončno rumeno FCF (E110)	črno PN (E151)
48,93 mg	80,75 mg	0,02 mg	0,066 mg	0,014 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Obložene tablete so okrogle, izbočene, čokoladno rjave barve.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

- preprečevanje in zdravljenje hipovitaminoze B in avitaminoze B,
- povečana poraba vitaminov skupine B,
- motena absorpcija vitaminov pri boleznih prebavil in jeter,
- beriberi, nevralgija, polinevritis, nevrodermatoza.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Dnevni odmerek	Obložene tablete
odrasli	2- do 3-krat 1 do 2 obloženi tableti
otroci od 5. do 14. leta	1-krat 1 obložena tableta

Način uporabe

Peroralna uporaba.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- hipervitaminoze posameznih vitaminov,
- bolniki, ki so preobčutljivi za kobalt ali p-aminobenzojsko kislino, ne smejo jemati obloženih tablet.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Čezmeren vnos vitaminov lahko povzroči toksične reakcije, ki so pogostejše z vitamini, topnimi v maščobah, kot z vitamini topnimi, v vodi. Preveliki odmerki zdravila B-complex se lahko izločijo skozi ledvice. Med jemanjem zdravila B-complex se lahko seč obarva rumeno (zaradi riboflavina). Med zdravljenjem z nikotinamidom je priporočljivo občasno preveriti raven jetrnih encimov, raven krvnega sladkorja in plazemsko raven sečne kisline.

Zdravilo B-complex vsebuje laktozo in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo oziroma galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo B-complex vsebuje azo barvila E102, E110 in E151, ki lahko povzročijo alergijske reakcije. Azo barvili E102 in E110 lahko škodljivo vplivata na aktivnost in pozornost otrok.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno jemanje zdravila B-complex in levodope lahko zmanjša učinek slednje (zaradi piridoksina). Piridoksin zmanjša aktivnost altretamina, nekaj zdravil, npr. izoniazid, penicilamin in peroralni kontraceptivi, pa poveča potrebo po piridoksinu.

Dolgotrajna uporaba protimikrobnih zdravilnih učinkovin, ki spreminjajo črevesno floro in s tem tudi absorpcijo, povzroči sekundarno pomanjkanje vitaminov skupine B.

Sočasno jemanje obloženih tablet B-complex in sulfonamidov lahko zmanjša učinek slednjih (zaradi para-aminobenzojske kisline).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnice in doječe matere lahko jemljejo zdravilo B-complex.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo B-complex nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom B-complex, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10.000$ ),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja					Glavobol.	
Očesne bolezni					Zamegljen vid.	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta					Vrtoglavica.	

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni prebavil					Driska, bruhanje, slabost.	
Bolezni kože in podkožja					Dermatitis.	
Bolezni imunskega sistema					Preobčutljivostne reakcije.	

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o pojavu kronične pigmentne purpore po triletnem jemanju velikih odmerkov tiamina. Pri dolgotrajnem prevelikem odmerjanju nikotinamida (več kot 3 g na dan) se lahko pojavijo slabost, bruhanje, driska in druge prebavne težave ter črevesni gripki podobni znaki. Zelo redko so se ob jemanju zelo velikih odmerkov pojavile zvišana raven sladkorja v krvi, povečana vrednost jetrnih encimov in poškodba jeter, kar pa se je popravilo po prenehanju jemanja nikotinamida. Dolgotrajno jemanje prevelikih odmerkov piridoksina lahko povzroči pojav perifernih nevropatij, prebavnih težav, pomanjkanja folne kisline in kožnih reakcij.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: vitamini, vitamini kompleksa B brez dodatkov, oznaka ATC: A11EA.

#### *Tiamin*

Tiamin se s pomočjo encima tiamin difosfokinaze pretvori v aktivni koencim tiamin difosfat. Tiamin difosfat je koencim dekarboksilaz alfa-ketokislilin in aldehyd transferaz, ki imajo pomembno vlogo pri oksidativni dekarboksilaciji piruvične kisline (pri razgradnji ogljikovih hidratov) in alfa-ketoglutarne kisline (v citratnem ciklu) ter pri transketolazni reakciji v pentoza fosfatni poti. Mnogo znakov pomanjkanja tiamina je rezultat zaviranja delovanja omenjenih encimskih reakcij oziroma kopičenja določenih presnovkov.

#### *Riboflavin*

Riboflavin je v obliki koencima flavin mononukleotida (FMN) in flavin adenin dinukleotida (FAD) zelo pomemben v encimskem sistemu dihalne verige in sodeluje v različnih oksido-redukcijskih reakcijah.

#### *Nikotinamid*

Nikotinamid je bistven sestavni del koencima nikotinamid-adenin-dinukleotida (NAD) in nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADP), ki sodelujeta prav tako v mnogo oksido-redukcijskih reakcijah (prenašanje vodika).

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### *Piridoksin*

Piridoksin je pomemben sestavni del koencima piridoksal-5-fosfata, ki sodeluje pri presnovi aminokislin, predvsem v njihovi transaminaciji in dekarboksilaciji. Prav tako pomembno vlogo ima kot koencim v različnih encimskih reakcijah, ki so potrebne pri sintezi skoraj vseh nevrottransmitorjev.

#### *Kalcijev pantotenat*

Kalcijev pantotenat je pomemben sestavni del koencima A (CoA), ki je potreben za presnovo ogljikovih hidratov, maščob in beljakovin.

#### *Cianokobalamin*

Cianokobalamin je potreben za tvorbo koencimov, ki sodelujejo pri tvorbi dezoksiribonukleinske kisline in presnovi maščob ter aminokislin. Potreben je tudi za tvorbo mielina, ki je sestavni del živčnega tkiva.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### *Tiamin*

Majhni odmerki tiamina (do 5 mg) se po peroralnem jemanju zelo dobro absorbirajo iz prebavil (predvsem iz tankega črevesa), večji odmerki pa se ne absorbirajo v celoti. V priporočenih odmerkih se v celoti porazdeli po tkivih in se ga le malo izloči s sečem. Pri doječih materah prehaja tudi v mleko. Pri farmakoloških odmerkih se odvečni odmerek tiamina izloči s sečem kot nespremenjen tiamin ali kot pirimidin.

#### *Riboflavin*

Riboflavin se zelo dobro absorbira v začetnem delu tankega črevesa. Absorpcija pa poteka v celoti le do določene količine riboflavina. Sočasno poteka pretvorba riboflavina v koencima FMN in FAD, ki se ju 60 % veže na plazemske beljakovine. Večina se porazdeli po tkivih, nekaj pa se ga tudi uskladišči. Riboflavin ima bifazno farmakokinetiko. Začetna razpolovna doba izločanja je 1,4 ure, končna pa 14 ur. Ponavadi je količina riboflavina, ki se izloči z blatom, enaka absorbirani, in sicer zaradi riboflavina, ki ga tvorijo bakterije v debelem črevesu. Riboflavin prehaja skozi posteljico in se izloča z materinim mlekom.

#### *Nikotinamid*

Nikotinamid se zelo dobro absorbira in se hitro porazdeli po vseh tkivih. Prehaja skozi posteljico, njegova raven v plodu in novorojenčku je celo višja kot pri materi. Nikotinamid se presnavlja v jetrih, kjer se pretvori v N-metilniacinamid. Drugi presnovki so še NAD, NADP in nikotinurična kislina, ki se vsi izločajo s sečem. Prehaja tudi v materino mleko.

#### *Piridoksin*

Piridoksin se zelo dobro absorbira iz zgornjega dela prebavil in se v jetrih pretvori v svojo aktivno obliko piridoksal-5-fosfat. Ta se veže na plazemske beljakovine in se skladišči v jetrih in mišicah. Razpolovna doba izločanja znaša 15 do 20 dni, večina presnovkov se izloči s sečem.

#### *Kalcijev pantotenat*

Kalcijev pantotenat se zelo dobro absorbira iz zgornjega dela prebavil in se v jetrih pretvori v koencim A (CoA). Hitro se porazdeli po vseh tkivih in prehaja tudi v materino mleko. Približno 70 % pantotenske kisline se izloči s sečem, 30 % pa z blatom.

#### *Cianokobalamin*

Biološka uporabnost cianokobalamina je po peroralnem jemanju zelo majhna. Za peroralno absorpcijo je potreben želodčni glikoprotein, s katerim se cianokobalamin veže ob prehodu skozi želodec; ta kompleks se absorbira šele v ileumu v navzočnosti kalcija. Cianokobalamin se skladišči v jetrih in prehaja skozi posteljico ter se izloča z materinim mlekom. Približno 50 do 98 % intramuskularnega ali subkutanega odmerka cianokobalamina se nespremenjenega izloči s sečem.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### *Tiamin*

Vrednosti LD<sub>50</sub> za peroralno aplikacijo tiamina so pri podganah večje od 3 g/kg, pri miših pa večje od 8 g/kg. Pri psih, ki so dobivali vitamin 26 tednov, so bile v nekaterih organih izmerjene višje tkivne

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

koncentracije tiamina. Tiamin ni bil teratogen pri podganah, vendar lahko pomanjkanje zmanjša rast fetusov in povzroči eksencefalijo. Tiamin ni karcinogen.

#### *Riboflavin*

Riboflavin, apliciran peroralno, ni toksičen za podgane ( $LD_{50} > 10$  g/kg). Oksidanti, ki nastanejo iz flavina, so reducirali fotoreceptorsko plast v retini pri podganah, ki so prejemale presežek riboflavina v hrani. Pomanjkanje riboflavina povzroča različne anomalije pri mladičih miši in podgan (volčje žrelo, skeletne malformacije, okvare možganov). Riboflavin ni mutagen v Amesovem testu in ni na listi kancerogenih snovi.

#### *Nikotinamid*

Vrednost  $LD_{50}$  za peroralno aplikacijo nikotinamida je pri podganah 3,5 g/kg, pri miših pa 2,5 g/kg. Pri miših in podganah, ki so dobivale presežek nikotinamida med brejostjo, ni bilo opaziti teratogenih učinkov. Nikotinamid ni na seznamu kancerogenih snovi.

#### *Piridoksin*

Piridoksin hidroklorid je pokazal nizko toksičnost po peroralnem dajanju mišim ( $LD_{50} = 5,5$  g/kg), podganam ( $LD_{50} = 4,0$  g/kg) in mačkam ( $LD_{50} = 1,0$  g/kg). Večkratna aplikacija piridoksin hidroklorida v visokih odmerkih je bila za laboratorijske živali nevrotoksična. Visoki odmerki so pri podganah toksični za testise. Mladiči podgan, ki so dobivale piridoksin med brejostjo, niso imeli povečane frekvence malformacij.

#### *Kalcijev pantotemat*

Kalcijev pantotemat ni toksičen pri laboratorijskih živalih ( $LD_{50} > 10$  g/kg).

#### *Cianokobalamin*

Cianokobalamin ni strupen niti v zelo visokih odmerkih. Peroralna vrednost  $LD_{50}$  je pri miših večja od 5 g/kg. Reprodukcijske študije na miših in podganah niso pokazale malformacij ali embriotoksičnosti. Pomanjkanje cianokobalamina pri brejih podganah povzroča kraniofacialne in skeletne anomalije pri mladičih. Vitamin B<sub>12</sub> je pokazal antimutageno delovanje na sevu *S. typhimurium* TA98. Cianokobalamin ni na seznamu kancerogenih snovi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- *jedro tablete:*

povidon (E1201)

laktoza monohidrat

koruzni škrob

smukec (E553b)

magnezijev stearat (E572)

para-aminobenzojska kislina

- *obloga:*

saharoza

smukec (E553b)

kalcijev karbonat (E170)

arabski gumi (E414)

rjavi železov oksid (E172)

črno PN (E151)

sončno rumeno FCF (E110)

tartrazin (E102)

makrogol 6000

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (AI-folija, PVC-folija): 30 obloženih tablet (2 pretisna omota s po 15 tabletami), v škatli.

Pretisni omot (AI-folija, PVC-folija): 60 obloženih tablet (4 pretisni omoti s po 15 tabletami), v škatli.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/00253/001 (30 obloženih tablet)

H/92/00253/002 (60 obloženih tablet)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 1. 2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23. 9. 2015