

1.3.1	Triovit kardio
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Korbero 0,5 mg/15 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg folne kisline, 15 mg piridoksinijevega klorida (vitamin B6) in 0,015 mg cianokobalamina (vitamin B12).

Pomožna snov: laktoza (61,29 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Tablete so oranžne barve, okrogle, rahlo izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je namenjeno za:

- preprečevanje pomanjkanja vitaminov B₆, B₁₂ in folne kisline,
- zmanjševanje povečane koncentracije homocisteina v krvi, ki je lahko posledica pomanjkanja vitaminov B₆, B₁₂ in folne kisline.

Zdravilo Korbero ni nadomestilo za raznoliko in uravnoteženo prehrano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni dnevni odmerek za odrasle je 1 tableta 1-krat do 2-krat na dan.

Jemanje tablet naj traja od 1 do 3 mesecev; priporočljivo ga je ponoviti 2- do 3-krat na leto.

Tableto pogoltnemo celo, s tekočino, po jedi.

Ustreznih indikacij za uporabo pri otrocih pod 14 let ni. Odmerki so prilagojeni odraslim.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov.
- Megaloblastna anemija, ki je posledica samo pomanjkanja vitamina B₁₂ npr. pri pomanjkanju intrinzičnega faktorja (pri vegetarijancih in starejših ljudeh)
- Megaloblastna anemija, ki je posledica samo pomanjkanja folne kisline.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija je treba prenehati z jemanjem zdravila.

Pred sočasnim jemanjem drugih vitaminskih in mineralno-vitaminskih pripravkov se je treba posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom.

Tablete Korbero so primerne tudi za bolnike s sladkorno boleznijo, ker ne vsebujejo saharoze.

Tablete Korbero niso namenjene otrokom pod 14 let.

1.3.1	Triovit kardio
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Posebne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Korbero vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno jemanje vitamina B₆ in levodope lahko zmanjša učinek slednje. Nekatera zdravila kot so izoniazid, penicilamin, cikloserin, povečajo potrebo po vitaminu B₆.

Antiepileptiki, peroralni kontraceptivi, tuberkulostatiki in antagonisti folne kisline (aminopterin, trimetoprim, pirimetamin in triamteren) lahko zmanjšujejo absorpcijo folne kisline.

4.6 Nosečnost in dojenje

O varnosti zdravila med nosečnostjo in dojenjem ni dovolj podatkov, zato uporabe v teh obdobjih ne priporočamo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med jemanjem zdravila Korbero, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Bolezni prebavil

- zelo redki: v posameznih primerih se lahko pojavijo driske.

Bolezni kože in podkožja

- zelo redki: v posameznih primerih se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije (koprivnica, ekcemu podoben izpušččaj) in akne.

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o prevelikem odmerjanju.

Pri dolgotrajnem jemanju vitamina B₆ v odmerkih večjih od 1 g na dan se lahko pojavijo periferne nevropatije, prebavne težave in kožne reakcije.

Zelo veliki odmerki folne kisline (15 mg na dan) lahko povzročijo prebavne motnje (občutek siljenja na bruhanje, napenjanje v želodcu, napihnjenost trebuha, grenak okus v ustih).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cianokobalamin, kombinacije, oznaka ATC: B03BA51.

1.3.1	Triovit kardio
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Obložene tablete Korbero vsebujejo vitamine skupine B in sicer vitamin B₆, vitamin B₁₂ in folno kislino. Vitamini B₆, B₁₂ in folna kislina imajo kot kofaktorji encimov pomembno vlogo pri presnovi homocisteina. Vitamin B₁₂ in folna kislina sta potrebna za njegovo pretvorbo nazaj do metionina, vitamin B₆ pa za njegovo razgradnjo do cisteina.

Vitamin B₆ navadno imenovan piridoksin, je skupaj s piridoksaminom in piridoksalom predstopnja piridoksal-5-fosfata, ki je pravi vitamin. Ta sodeluje kot koencim pri številnih encimih, kot so aminokislinske dekarboksilaze, aminotrasferaze, fosfataze itd. Nujno potreben je tudi pri presnovi aminokislin z žveplom in hidroksi-aminokislin. Vitamin B₆ sodeluje tudi v presnovi triptofana. Prav tako pomembno vlogo ima kot koencim v raznih encimskih reakcijah, ki so potrebne pri sintezi skoraj vseh nevrotransmiterjev.

Vitamin B₁₂ je pomemben za delovanje vseh celic, še zlasti pa v kostnem mozgu, centralnem živčnem sistemu in prebavilih. Sodeluje pri presnovi maščob, beljakovin in ogljikovih hidratov. Aktivna koencima vitamina B₁₂, metilkobalamin in 5-deoksiadenozilkobalamin, sta neobhodna za rast in delitev celic. Sodelujeta v sintezi in presnovi purinov, pirimidinov, nukleoproteinov ter pri vzdrževanju normalne hematopoeze.

Folna kislina sama ni učinkovita, temveč se v organizmu pretvori v biološko učinkovito tetrahidrofolno kislino. Ta koencim je pomemben za biosintezo nukleinskih kislin. Tako pospešuje rast, in sodeluje pri dozorevanju eritrocitov. Folna kislina je pomembna za izgradnjo in regeneracijo krvnih telesc ter njihovo pravilno delovanje.

Vitamin B₆, vitamin B₁₂ in folna kislina imajo kot kofaktorji encimov pomembno vlogo pri presnovi homocisteina. To je žveplo vsebujoča aminokislina, ki nastaja v organizmu iz metionina.

Tetrahidrofolna kislina in vitamin B₁₂ sta potrebna pri prenosu metilne skupine na homocistein in s tem za njegovo remetiliranje do metionina. Vitamin B₆ je kot kofaktor encima cistation-β-sintaze pomemben za razgradnjo homocisteina do cisteina.

Če je presnova homocisteina motena zaradi encimskih okvar ali pomanjkanja vitaminov B₆, B₁₂ in folne kisline, je prisoten v krvnem obtoku in povzroča okvare žilja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Podatkov za kombinacijo vitaminov v tableti ni, so pa za posamezne zdravilne učinkovine.

Vitamin B₆ se zelo dobro absorbira iz zgornjega dela prebavnega trakta in se v jetrih pretvori v svojo učinkovito obliko piridoksal-5-fosfat. Le-ta se veže na plazemske beljakovine in se skladišči v jetrih in mišicah. V jetrih aldehydna oksidaza oksidira piridoksal v 4-piridoksično kislino, ki se izloča z urinom. Razpolovni čas izločanja znaša od 15 do 20 dni večina presnovkov se izloči z urinom.

Absorpcija vitamina B₁₂ poteka v prebavilih, vendar samo ob prisotnosti intrinzičnega faktorja. Slabša je pri osebah, ki nimajo tega faktorja, pri malabsorpcijskem sindromu ali pri osebah s poškodovanim črevesjem ter po gastrektomiji. Del vitamina, zlasti pri večjih odmerkih, se absorbira tudi s pasivno difuzijo. Vitamin B₁₂ se specifično veže na plazemske beljakovine, imenovane transkobalamini, ki so vključene v prenašanje kobalamina v tkiva. Shranjuje se v jetrih, izloča se v žolč. Del kroži v enterohepatičnem obtoku, del pa se ga izloča z urinom. Vitamin B₁₂ prehaja skozi placento in tudi v materino mleko. Približno od 50 % do 98 % intramuskularnega ali subkutanega odmerka cianokobalamina se nespremenjenega izloči z urinom.

Folna kislina se absorbira v tankem črevesu. V hrani se nahaja v obliki poliglutaratov, ki se pred absorpcijo dekonjugirajo in reducirajo. Tako v portalni krvni obtok prihajajo v obliki 5-metiltetrahidrofolatov, ki se vežejo na plazemske beljakovine. Folna kislina se hitro absorbira iz hrane in prehaja v tkiva. Shranjuje se v jetrih in se aktivno kopiči tudi v cerebrospinalni tekočini. Okoli 4 µg do 5 µg na dan se izloči z urinom, pri uživanju večjih količin je izločanje večje. Folati prehajajo tudi v materino mleko.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

1.3.1	Triovit kardio
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije akutne in klinične toksičnosti s tabletami Korbero niso narejene. Podatkov za kombinacijo vitamina B₆, vitamina B₁₂ in folno kislino, kot jo vsebujejo tablete v literaturi ni, so pa za posamezne učinkovine.

Vitamin B₆ je nizko toksičen po peroralnem dajanju mišim (LD₅₀ = 5,5 g/kg), podganam (LD₅₀ = 4,0 g/kg) in mačkam (LD₅₀ = 1,0 g/kg). Večkratna aplikacija vitamina B₆ v visokih odmerkih je bila za laboratorijske živali nevrotoksična. Visoki odmerki piridoksina pri podganah povzročajo ataksijo, senzorične nevropatije in poškodbe testisov. Mladiči podgan, ki so med brejestjo dobivale piridoksin v odmerkih 10-800 mg/kg/dan, niso imeli povečane frekvence okvar. Za mutageni in kancerogeni potencial vitamina B₆ ni literarnih podatkov.

Vitamin B₁₂ ni strupen niti v zelo visokih odmerkih. Peroralna LD₅₀ vrednost je pri miših večja od 5 g/kg. Za študije toksičnosti po podaljšanem dajanju vitamina B₁₂ laboratorijskim živalim ni literarnih podatkov. Reprodukcijske študije na miših in podganah, ki so dobivale 5250-10500-kratne humane terapevtske odmerke vitamina B₁₂, niso pokazale malformacij ali embriotoksičnosti. Pomanjkanje vitamina B₁₂ pri brejih podganah povzroča kraniofacialne in skeletne anomalije pri mladičih. Vitamin B₁₂ je imel antimutageno delovanje na sev *S. typhimurium* TA98. Vitamina B₁₂ ni na seznamu kancerogenih snovi.

Študije akutne toksičnosti pri miših so pokazale nizko strupenost folne kisline, aplicirane peroralno (LD₅₀ = 10 g/kg). 14 dnevno dodajanje folne kisline v standardno dieto je pri podganjih samcih vplivalo na endokrino funkcijo pankreasa. V literaturi ni podatkov za teratološke študije na živalih, hranjenih s presežkom folne kisline med brejestjo, vendar obstajajo dokazi, da pomanjkanje folne kisline poveča pogostnost okvar srca, ledvic in skeleta pri fetusih. Folna kislina ni bila mutagena v kulturah podganjih limfocitov in ni kancerogena, možno pa je, da ima protirakavo delovanje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
uprašena celuloza
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
kinolinsko rumeno barvilo (E104)
rdeče AC barvilo (E129)
smukec
makrogol 6000
natrijev citrat
citronska kislina
maltodekstrin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

1.3.1	Triovit kardio
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte zaščiteno pred svetlobo in vlago pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-II-063/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 11. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 5. 2010