

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

B-complex filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg tiaminijevega klorida (vitamina B₁), 5 mg riboflavina (vitamina B₂), 2 mg piridoksinijevega klorida (vitamina B₆), 1 mikrogram cianokobalamina (vitamina B₁₂), 5 mg kalcijevega pantotenata (vitamina B₅) in 25 mg nikotinamida (vitamina B₃).

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45,3 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so temno rjave, okrogle, rahlo bikonveksne, s prirezanimi robovi. Premer tablete je okoli 8 mm.

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	Filmsko obložene tablete
odrasli	2- do 3-krat 1 do 2 filmsko obloženi tableti
otroci od 5. do 14. leta	1-krat 1 filmsko obložena tableta

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

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

- hipervitaminoze posameznih vitaminov,
- bolniki, ki so preobčutljivi za kobalt, ne smejo jemati filmsko obloženih tablet.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

Laktoza

Zdravilo B-complex vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Etanol

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na odmerek.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnice in doječe matere lahko jemljejo zdravilo B-complex.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

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					Vrtoglavica.	

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

labirinta						
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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.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 gripi 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-ketokislin 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.

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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).

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 nevrotansmitorjev.

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

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tiamin

Vrednosti LD₅₀ 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 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 (LD₅₀ > 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 LD₅₀ 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 (LD₅₀ = 5,5 g/kg), podganam (LD₅₀ = 4,0 g/kg) in mačkam (LD₅₀ = 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 pantotenat

Kalcijev pantotenat ni toksičen pri laboratorijskih živalih (LD₅₀ > 10 g/kg).

Cianokobalamin

Cianokobalamin ni strupen niti v zelo visokih odmerkih. Peroralna vrednost LD₅₀ 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 B₁₂ je pokazal antimutageno delovanje na sev *S. typhimurium* TA98. Cianokobalamin ni na seznamu kancerogenih snovi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- *jedro tablete:*

povidon K25 (E1201)

laktoza monohidrat

koruzni škrob

smukec (E553b)

magnezijev stearat (E470b)

citronska kislina (E330)

mikrokristalna celuloza (E460)

maltodekstrin

trinatrijev citrat (E331)

- *filmska obloga:*

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

smukec (E553b)

makrogol 3350

črni železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

1.3.1	B-complex
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

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

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC/PVC-folija): 60 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC/PVC-folija): 120 filmsko obloženih tablet (8 pretisnih omotov po 15 tablet), 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/92/00253/001-003

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

14. 11. 2022