

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Besoltin, 40 mg + 90 mg + 0,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera:

benfotiaminę (<i>Benfothiaminum</i>) (witamina B1)	40 mg
pirydoksyny chlorowodorek (<i>Pyridoxini hydrochloridum</i>) (witamina B6)	90 mg
cyjanokobalaminę (<i>Cyanocobalaminum</i>) (witamina B12)	0,25 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowe, owalne, tabletki powlekane o wymiarach 15 mm x 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wspomagające w schorzeniach neurologicznych o podłożu zapalnym oraz w schorzeniach neurologicznych z towarzyszącym bólem, takich jak, polineuropatia cukrzycowa, polineuropatia alkoholowa, migrena, bolesne naderwania mięśni, podrażnienie korzeni nerwowych, zespół szyjno-ramienny (rwa szyjna, rwa barkowa), półpasiec, porażenie nerwu twarzowego oraz w przedłużającej się rekonwalescencji. Do stosowania także w geriatrici.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

1 tabletki powlekana 3 do 4 razy na dobę. W stanach zapalnych o łagodnym nasileniu oraz w przypadku uzyskania poprawy: 1 do 2 tabletek powlekanych na dobę.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Besoltin jest wskazany do stosowania wyłącznie u osób dorosłych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane produktu leczniczego Besoltin należy przyjmować po posiłku, popijając niewielką ilością płynu. Tabletki należy połykać w całości.

Okres stosowania

Lekarz zdecyduje o odpowiedniej długości okresu stosowania produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Nie stosować u dzieci i młodzieży. Nie stosować u kobiet będących w ciąży i karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Besoltin (przez okres dłuższy niż 6 miesięcy), mogą wystąpić neuropatie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dawki terapeutyczne witaminy B6 mogą zmniejszać skuteczność L-dopy, jeśli jednocześnie nie podaje się inhibitora dekarboksylazy.

Jednoczesne stosowanie izoniazydu (INH), D-penicylaminy i cykloseryny, a także alkoholu oraz długotrwałe stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych zawierających estrogen, może zwiększać zapotrzebowanie na pirydoksynę. Tiamina jest dezaktywowana przez 5-fluorouracyl, ponieważ 5-fluorouracyl kompetycyjnie hamuje fosforylację tiaminy do pirofosforanu tiaminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Besoltin podczas ciąży, ponieważ istnieją jedynie ograniczone dane z badań na zwierzętach dotyczące działania tego produktu leczniczego na ciążę oraz rozwój zarodka, płodu w okresie prenatalnym i po urodzeniu. Możliwe ryzyko u ludzi nie jest znane.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Besoltin w okresie karmienia piersią. Witaminy B1, B6 i B12 wydzielane są do mleka ludzkiego. Wysokie stężenie witaminy B6 może zahamować wydzielanie mleka. Dane z badań na zwierzętach dotyczące stopnia wydzielania do mleka samic nie są dostępne. Należy porównać korzyści dla dziecka płynące z karmienia piersią i terapeutyczne korzyści dla matki w celu podjęcia decyzji o zaprzestaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania produktu leczniczego Besoltin.

Płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Besoltin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas stosowania produktu leczniczego Besoltin, sklasyfikowano zgodnie z częstością ich występowania i przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych podzielono na następujące kategorie:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): w przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Besoltin, przez okres dłuższy niż 6 miesięcy, może wystąpić obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko (<1/10 000): zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i inne dolegliwości żołądkowo-jelitowe zostały udokumentowane jako pojedyncze przypadki w badaniach klinicznych z benfotiaminą. Jednakże częstość ich występowania nie różni się znacznie od częstości występowania w grupach otrzymujących placebo. Związek przyczynowo-skutkowy z benfotiaminą i / lub pirydoksyną nadal nie jest wystarczająco jasny i może być zależny od dawki.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, wysypka, wstrząs),

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko (<1/10 000): wysypka trądzikopodobna i pęcherzowa.

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 ma szeroki indeks terapeutyczny. Dotychczas nie odnotowano przypadków przedawkowania lub zatrucia.

Stosowanie wysokich dawek witaminy B6 (dawki powyżej 1 g dziennie) może powodować efekt neurotoksyczny. Ponadto dawki przekraczające 50 mg na dobę mogą powodować neuropatie, gdy są stosowane przez okres dłuższy niż 6 miesięcy.

Witamina B12: dotychczas nie odnotowano przypadków przedawkowania lub zatrucia.

a) Objawy zatrucia: przedawkowanie witaminy B6 zwykle objawia się w postaci polineuropatii czuciowej, czasami z towarzyszącą ataksją.

Bardzo wysokie dawki mogą powodować drgawki. U noworodków i niemowląt może wystąpić silna sedacja, niedociśnienie i niewydolność oddechowa (duszność, bezdech).

b) Postępowanie w przypadku przedawkowania witaminy B6: jeśli przyjmowane dawki przekraczają 150 mg / kg pirydoksyny chlorowodoru, zaleca się wywołanie wymiotów oraz spożycie węgla aktywnego. Wymioty są najbardziej skuteczne w pierwszych 30 minutach po przedawkowaniu. Pacjent może potrzebować intensywnej opieki medycznej.

c) Antidotum w przypadku przedawkowania witaminy B6: swoiste antidotum nie jest znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Witamina B1 (włącznie z preparatami złożonymi zawierającymi witaminę B6 i B12), kod ATC: A11DB01

Mechanizm działania

Witamina B1 jest niezbędnym składnikiem odżywczym, który pełni wiele ważnych funkcji fizjologicznych. Rozpuszczalny w tłuszczach prekursor (prolek) tiaminy - benfotiamina - jest przekształcany w organizmie do tiaminy pirofosforanu (TPF). Niedobór witaminy B1 u ludzi powoduje chorobę o nazwie beri-beri, której główne objawy dotyczą układu nerwowego (postać sucha choroby beri-beri) i układu sercowo-naczyniowego (postać mokra choroby beri-beri). Najbardziej znamienne klinicznie objawy niedoboru tiaminy dotyczą układu nerwowego. Wśród objawów dominują zapalenie wielonerwowe i porażenie nerwów obwodowych. W ośrodkowym układzie nerwowym, u ludzi, niedobór tiaminy może prowadzić do wystąpienia encefalopatii Wernickego i neuropatii obwodowych. Istotny niedobór witaminy B1 niesie ze sobą poważne skutki kliniczne i wymaga leczenia - suplementacji witaminy B1. Standardowe leczenie awitaminozy polega na suplementacji witaminy B1, ponieważ nie ma innej alternatywy.

Ponadto, wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują, że skuteczność w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej i ich następstw wykracza poza proste uzupełnienie niedoborów witaminy B1. Świadczy o tym skuteczność w leczeniu polineuropatii cukrzycowej i alkoholowej.

Witamina B6 jest przekształcana w organizmie do 5-fosforanu pirydoksalu. 5-fosforan pirydoksalu jest koenzymem uczestniczącym w syntezie aminokwasów, neuroprzekazników (serotoniny, noradrenaliny) i innych substancji. Wpływa na metabolizm glukozy w organizmie, ułatwiając przemianę glikogenu w glukozę i metabolizm tłuszczów, co powoduje uwalnianie energii.

Niedobór pirydoksyny występuje rzadko, ponieważ witamina ta jest szeroko rozpowszechniona w żywności. Lekki zwiększający wydalanie pirydoksyny (takie jak izoniazyd) i genetycznie uwarunkowane zaburzenia metabolizmu mogą prowadzić do wystąpienia niedoboru pirydoksyny. Objawy niedoboru pirydoksyny obejmują niedokrwistość wrażliwą na pirydoksynę (nabytą lub dziedziczną niedokrwistość sideroblastyczną), zapalenie skóry, zanikowe zapalenie języka, zapalenie spojówek i objawy neurologiczne, takie jak zapalenie nerwów obwodowych, letarg i drgawki.

Witamina B12 lub cyjanokobalamina to kompleks witaminowy zawierający kobalt. Witamina B12 jest niezbędna przede wszystkim do przebiegu dwóch reakcji enzymatycznych - syntezy metioniny i izomeryzacji metylomalonylu CoA. Działa również jako koenzym w procesie syntezy kwasów nukleinowych. Aktywnymi postaciami cyjanokobalaminy są 5'-deoksyadenozylkobalamina (lub kobamamid), metylkobalamina i hydroksykobalamina. W przypadku niedoboru witaminy B12 synteza nukleotydów, które są niezbędnymi składnikami DNA, jest zaburzona. Prowadzi to do błędów w replikacji i podziale komórek, co wywiera wpływ na każdą komórkę w organizmie.

Działanie farmakodynamiczne

Witamina B1 pełni ważne funkcje koenzymatyczne oraz istotne z punktu widzenia fizjologii funkcje niekoenzymatyczne. Podstawową formą koenzymatyczną tiaminy jest difosforan tiaminy (ang. Thiamine diphosphate, TDP), wytwarzany w organizmie z tiaminy lub benfotiaminy.

Pirofosforan tiaminy (ang. Thiamine pyrophosphate, TPF) pełni ważne funkcje w gospodarce węglowodanowej. Jako koenzym bierze udział w przemianie pirogronianu w acetylo-CoA oraz razem z transketolazą - w cyklu pentozofosforanowym. Uczestniczy także w przemianie anionu kwasu alfa-ketoglutarynowego (alfa-KG) w suksynylo-CoA podczas cyklu kwasu cytrynowego. Ponieważ wytwarzanie energii w komórkach nerwowych zachodzi głównie poprzez rozpad glukozy w warunkach tlenowych, właściwa podaż tiaminy jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Przy podwyższonym stężeniu glukozy zapotrzebowanie na tiaminę wzrasta.

Niedobór witaminy B1 powoduje zwiększenie ilości pośrednich produktów rozpadu, takich jak pirogronian, mleczan czy kwas ketoglutarynowy we krwi i tkankach. Benfotiamina hamuje gromadzenie wymienionych toksycznych produktów na które mięśnie, mięsień sercowy i OUN są szczególnie wrażliwe.

Witamina B1 pełni także funkcje niekoenzymatyczne. Uczestniczy w budowie i funkcjonowaniu błon, przeciwdziała indukowanej cytotoxycywności, działa naprawczo w obszarze błon oraz wykazuje

właściwości przeciwnuralgiczne. Tiamina jest farmakologicznym antagonistą acetylocholino, co może tłumaczyć zmiany w układzie nerwowym powodowane jej niedoborem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie schorzeń wywołanych niedoborem witaminy B1 wymaga jej suplementacji. Jest to standardowe postępowanie, powszechnie uznane w wielu krajach i opisywane od dawna w literaturze. Stosowanie benfotiaminy u ludzi opiera się głównie na tej uznawanej na świecie istotności suplementacji w leczeniu chorób neurologicznych i sercowo-naczyniowych powodowanych awitaminozą.

Ponadto skuteczność benfotiaminy w leczeniu polineuropatii cukrzycowej i alkoholowej udowodniono także w szeregu badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo.

Polineuropatia cukrzycowa: W dwóch spośród powyższych badań oceniano benfotiaminę podawaną w monoterapii. W badaniu Haupt i wsp. (2005) pacjentom podawano odpowiednio 400 mg benfotiaminy lub placebo. Statystycznie istotną ($p=0,0287$) poprawę wyników neuropatii zaobserwowano w grupie otrzymującej lek, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Najbardziej wyraźnym skutkiem leczenia było zmniejszenie bólu. W badaniu BENDIP (*Benfotiamine in diabetic polyneuropathy*; Stracke i wsp. 2008), 165 pacjentom podawano placebo lub odpowiednio 300 mg albo 600 mg benfotiaminy. W czasie trwania leczenia (6 tygodni) odnotowano istotną poprawę wyników w skali do badania neuropatii NNS (*Neuropathy Symptom Score*) w grupie przyjmującej benfotiaminę (600 mg > 300 mg). W skali do badania ogólnych objawów TSS (*Total Symptom Score*), największą poprawę obserwowano w kategorii objawów bólowych, następnie - odrętwienia, pieczenia i parestezji. W otwartym długoterminowym przedłużeniu tego badania odnotowana poprawa dodatkowo się nasiliła.

Dwa dodatkowe randomizowane badania z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo (Ledermann, 1989; Stracke, 1996) z zastosowaniem benfotiaminy w skojarzeniu z witaminą B6 i B12 potwierdzają wyniki badań nad benfotiaminą w monoterapii.

Polineuropatia alkoholowa: Zastosowanie benfotiaminy w monoterapii analizowano w dwóch badaniach. W badaniu Woelk i wsp. (1998), pacjentom podawano 320 mg benfotiaminy na dobę w tygodniach 1 - 4 oraz 120 mg – co drugi tydzień w tygodniach 5 – 8, w porównaniu z placebo. Zaobserwowano statystycznie istotną poprawę wyników neuropatii, funkcji motorycznych i odczucia drżenia w grupie, w której podawano benfotiaminę, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wyniki te zostały poparte przez badania Anisimova i wsp. (2001) i Peters i wsp. (2006).

Benfotiamina charakteryzuje się bardzo niską toksycznością i dobrą tolerancją. Zazwyczaj opisywana jest dobra tolerancja i brak działań niepożądanych. W badaniach klinicznych nad benfotiaminą udokumentowano pojedyncze przypadki zaburzeń układu żołądkowo-jelitowego, jak wzdęcia, biegunka, zaparcia, nudności i ból brzucha. Związek przyczynowo-skutkowy z benfotiaminą nie jest jeszcze wystarczająco poznany i może być zależny od dawki. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia reakcji alergicznych.

Dzieci i młodzież

Spostrzeżenia dotyczące stosowania witaminy B1 u dzieci opierają się przede wszystkim na doświadczeniu w leczeniu rzadkich form niedoboru witaminy B1 (np. dziecięca postać beri-beri, złośliwa postać beri-beri, zaburzenia wrodzone lub metaboliczne zależne od tiaminy). W leczeniu tych niedoborów u dzieci wymagane są duże dawki witaminy B1. Zalecane są dawki tiaminy do 200 mg na dobę, a niekiedy do 1000 mg na dobę. Nie są jednak dostępne dane z badań klinicznych dotyczących stosowania benfotiaminy u dzieci i młodzieży. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania witaminy B1 u dzieci i młodzieży do 18 lat. W związku z obecnym stanem wiedzy nie jest zalecane stosowanie benfotiaminy u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Benfotiamina

Po podaniu doustnym benfotiamina przechodzi przez żołądek w stanie niezmienionym, ponieważ nie ulega zmianom w środowisku kwaśnym. Wchłanianie odbywa się w dwunastnicy w sposób proporcjonalny do dawki, w przeciwieństwie do rozpuszczalnych w wodzie pochodnych tiaminy, które wykazują kinetykę związaną z saturacją substratem w jelicie cienkim. Przed wchłonięciem reszta fosforanowa musi zostać odszczepiona w ścianie jelita przez obecne tam pirofosfatazy.

Po podaniu doustnym rozpuszczalnego w lipidach proleku – benfotiaminy, pod wpływem działania fosfataz w jelicie zachodzi proces defosforylacji do rozpuszczalnej w tłuszczach S-benzoilotiaminy (SBT). Wchłania się ona skuteczniej niż rozpuszczalne w wodzie pochodne tiaminy i przedostaje się do środowiska wewnątrzkomórkowego z krążącej krwi. Wchłonięta dawka jest proporcjonalna do pola powierzchni pod krzywą (AUC).

Witamina B6

Witamina B6, po podaniu doustnym, jest łatwo wchłaniana w przewodzie pokarmowym.

Witamina B12

Witamina B12 jest szybko i całkowicie wchłaniana po podaniu pozajelitowym.

Dystrybucja

Benfotiamina

Powstająca z benfotiaminy w ścianie jelita S-benzoilotiamina wchłania się w sposób bierny do krwiobiegu oraz komórek narządów docelowych dzięki dobrej rozpuszczalności w tłuszczach. Eksperymentalną ocenę wychwyty i rozkładu ³H-benfotiaminy (dawka: 200 μCi = 132 mg/kg) w układzie narządowym myszy, przeprowadzono po podskórnym lub doustnym podaniu pojedynczej dawki w czasie od 1,5 do 96 godzin, a także po wielokrotnym podaniu 50 μCi = 33 mg/kg w okresie od 5 do 7 dni. Wyniki analizy podania doustnego nie wykazały różnic jakościowych w porównaniu z podaniem podskórnym. Największą aktywność odnotowano w pierwszej kolejności we krwi, wątrobie i nerkach. Mięśnie i mózg uzyskały tylko od 5 do 20% wartości obserwowanych w wątrobie, co w dużym stopniu pozostawało na stałym poziomie przez cały okres przyswajania. Tiamina rozmieszczona jest we krwi w sposób niejednorodny. 75% znajduje się w erytrocytach, 15% w leukocytach, a 10% w osoczu, gdzie wiąże się zwłaszcza z albuminą. Na podstawie pełnego autoradiogramu zwierzęcia z zastosowaniem znaczonej benfotiaminy, szczególnie wysoki poziom radioaktywności zaobserwowano w mózgu, mięśni sercowym oraz przeponie.

Witamina B6

Około 70-80% witaminy B6 w organizmie człowieka znajduje się w mięśniach, około 10% w wątrobie, a pozostała część jest rozprowadzona do innych tkanek i narządów. Normalne stężenie w osoczu wynosi około 6 μmol / 100 ml. Fosforan pirydoksalu jest całkowicie związany z białkami osocza, podczas gdy pirydoksyna nie wiąże się z nimi.

Witamina B12

Cyjanokobalamina wiąże się ze specyficzną beta-globuliną (transkobalamina II), pełniącą funkcje transportowe i alfa-globuliną (transkobalamina I), posiadającą głównie funkcję depot. Od 1 do 10% podanej dawki jest w postaci wolnej. Podstawowym składem witaminy B12 w organizmie jest wątroba. Cyjanokobalamina przenika przez łożysko i jest wydzielana do mleka kobiecego.

Metabolizm

Benfotiamina

Doustne podanie benfotiaminy nagle zwiększa aktywność tiaminy we krwi pełnej, w czerwonych krwinkach, płynie mózgowo-rdzeniowym oraz moczu zarówno u osób z prawidłową zawartością jak i u osób z niedoborem tiaminy. Wewnątrz organizmu tiamina i jej rozpuszczalne w tłuszczach pochodne, ulegają przekształceniu w difosforan tiaminy (TDP), który jest biologicznie aktywnym metabolitem. Podczas enzymatycznej przemiany benfotiaminy w tiaminę, tworzy się kwas benzoesowy oraz hipurowy. Tiamina może następnie ulec przekształceniu w kwas tiaminowy, kwas metylotiazoloctowy i piraminę.

Witamina B6

Pirydoksyna i pirydoksamina są fosforylowane do 5'-fosforanu pirydoksalu (PLP) przez enzym pirydoksalinkinazę. Wolny pirydoksal ulega rozpadowi przez fosfatazę alkaliczną, aldehydoksydazę wątrobową i nerkową i dehydrogenazę pirydoksalową.

Witamina B12

Witamina B12, dostarczana z pokarmem, jest uwalniana w kwaśnym środowisku żołądka i wiąże się z białkiem R (haptokoryną). Enzymy trzustkowe rozszczepiają ten kompleks B12 (białko R - B12) w jelicie cienkim. Po rozszczepieniu czynnik wewnętrzny, wydzielany przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka, wiąże się z witaminą B12. Czynnik wewnętrzny jest niezbędny do wchłaniania witaminy B12, proces ten zachodzi w końcowym odcinku jelita krętego. Witamina B12 w osoczu wiąże się z transkobalaminą I i II. Transkobalamina II jest odpowiedzialna za dostarczanie witaminy B12 do tkanek. Wątroba przechowuje duże ilości witaminy B12. Reabsorpcja jelitowo-wątrobową pomaga w przechowywaniu witaminy B12.

Eliminacja

Benfotiamina

W przypadku spożywania małych ilości benfotiaminy lub tiaminy, w moczu wydalana jest niezmienniona lub zmieniona w niewielkim stopniu tiamina. Jednakże, nadmiar tiaminy, który przekracza możliwości magazynowania w tkankach i zapotrzebowanie na koenzymy, zostaje szybko usunięty przez nerki i wydany z moczem w postaci niezmiennionej lub fosforylowanej, albo w postaci metabolitów, takich jak pirymidyna czy fragmenty tiazolowe. Około 50% tiaminy wydalone jest w postaci niezmiennionej lub jako estry siarczanowe. Pozostałość składa się z wielu metabolitów, np. kwasu tiaminowego, kwasu metylotiazoloctowego i piraminy.

Wydalenie tiaminy zachodzi w trzech etapach, z których pierwszy etap wstępny jest krótki (faza α) i trwa 0,15 godz., drugi - okres półtrwania β - wynosi 1 godzinę, zaś etap końcowy - około 2 dni.

Średni biologiczny okres półtrwania w 8 dniu codziennego, domięśniowego podawania chlorowodoru tiaminy, wynosi $3,8 \pm 1,6$ godziny, a doustnego podawania benfotiaminy $4,1 \pm 1,2$ godziny. Biologiczny okres półtrwania tiaminy powstałej z benfotiaminy wynosi odpowiednio: faza α - 5 godzin, faza β - 16 godzin. Średni biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi dla benfotiaminy 3,6 godziny.

Witamina B6

Witamina B6 jest wydalana z moczem głównie w postaci metabolitów. Biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 15-20 dni. Witamina B6 jest eliminowana podczas hemodializy, dlatego pacjenci poddawani hemodializie powinni być leczeni wyższymi dawkami - od 100% do 300% zalecanej dawki.

Witamina B12

Biologiczny okres półtrwania witaminy B12 w osoczu wynosi 5-14 dni a w tkankach wątroby - około roku. Witamina B12 jest wydzielana z żółcią i wchłaniana zwrótnie w krążeniu jelitowo-wątrobowym. Witamina B12 jest wydalana z kałem i w mniejszym stopniu z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra, subchroniczna i przewlekła toksyczność.

Tiamina, pirydoksyna i cyjanokobalamina charakteryzują się bardzo niską toksycznością i dobrą tolerancją. Niekliniczne dane, uzyskane w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa, wykazały brak specjalnego zagrożenia dla ludzi. Doustne podawanie psom 150-200 mg witaminy B6 (pirydoksyny chlorowodorek) na kilogram masy ciała na dzień przez okres 100-107 dni indukowało ataksje, osłabienie mięśniowe, zaburzenia równowagi oraz zmiany degeneracyjne aksonów i osłonek mielinowych.

Potencjał mutagenny i rakotwórczy.

W teście Ames (S. typhimurium szczepy TA97A uTA102) stwierdzono, że chlorowodorek tiaminy nie działa mutagennie w dawkach 0,1-10 mg/płytkę, zarówno z, jak i bez aktywacji metabolicznej, nie wykazywał potencjału genotoksycznego lub rakotwórczego. W warunkach stosowania klinicznego nie

przewiduje się wystąpienia mutagennego działania witaminy B1 i B6. Nie ma danych literaturowych, dotyczących oceny mutagenności witaminy B12 i dokąd nie będzie możliwe jej ustalenie, nie ma doniesień, że witamina ta ma działanie mutagenne w teście bakteryjnym Ames lub jakimkolwiek innym teście mutagenności. Jednakże istnieją pewne dowody, które sugerują, że witamina B12 może w określonych warunkach wykazywać pewne właściwości promujące rozwój nowotworów. Znaczenie tych obserwacji u ludzi jest niepewne. Istnieją wskazania, że produkt metaboliczny 2,6-ksylidyna, powstająca z lidokainy u szczurów i być może u ludzi, może wykazywać efekt mutageny. Wskazania te są wynikiem testów in vitro, w których ten metabolit był stosowany w bardzo wysokich, prawie toksycznych stężeniach. Nie ma powodów, aby obecnie uważać, że substancja macierzysta, lidokaina, sama w sobie jest mutagenna. W doświadczeniach u szczurów nie obserwowano wpływu pirydoksyny na występowanie nowotworów po 90 dniach, ale zauważono po 98, 104 i 111 dniach. W badaniu rakotwórczości z przezłożyskową ekspozycją i postnatalnym leczeniem szczurów przez ponad dwa lata 2,6-ksylidyną, w bardzo czułym systemie testowym (przezłożyskowa ekspozycja i postnatalne leczenie zwierząt bardzo wysokimi dawkami przez ponad dwa lata) obserwowano złośliwe i łagodne nowotwory, prawie wszystkie zlokalizowane w jamach nosowych (ethmoturbinalia). Nie można wykluczyć, że obserwacje te mają znaczenie dla ludzi. Dlatego produktu leczniczego Besoltin nie należy podawać w wysokich dawkach przez długie okresy czasu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję.

Witaminy B są transportowane do płodu i przenikają do mleka kobiety karmiącej piersią. Stężenia w organizmie płodów i noworodków są wyższe niż stężenia w organizmie kobiety karmiącej. Wyższe dawki witaminy B6 mogą hamować wytwarzanie mleka. U samców szczura podawanie bardzo wysokich dawek witaminy B6 upośledzało spermatogenezę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K30

Kroskarmeloza sodowa

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka (Opadry):

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W większości przypadków benfotiamina wykazuje niezgodności typowe dla tiaminy. Jedyne w połączeniu z aminofiliną, witaminą C oraz w wysokich temperaturach, a także przy wysokiej wilgotności lub w połączeniu z witaminą B2, zaobserwowano zmianę koloru tej substancji.

Witamina B12 jest niekompatybilna z substancjami utleniającymi i redukującymi oraz z solami metali ciężkich. W roztworach zawierających tiaminę, witamina B12, jak również inne czynniki kompleksu B, są szybko niszczone przez produkty rozpadu tiaminy (jony żelaza w niskich stężeniach mogłyby temu zapobiec).

Ryboflawina (witamina B2), zwłaszcza pod wpływem jednoczesnej ekspozycji na światło, wykazywała działanie niszczące wobec witaminy B12, nikotynamid przyspiesza fotolizę witaminy B12, podczas gdy przeciwutleniacze hamują to działanie.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Besoltin są pakowane w blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o.
Elizówka, ul. Szafranowa 6
21-003 Ciecierzyn
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28951

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.03.2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO