

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AKTİBOL 1000 mcg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kobamamid 1.0 mg +%2.5 fazla doz

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 50.0 mg

Tartrazin (E102) 0.239 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Kırmızı renkli No:4 sert jelatin kapsüller içerisinde, krem-beyaz renkli kokusuz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

B₁₂ vitamini yetersizliğine bağlı gelişen hastalıkların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji, hastanın patolojik durumu göz önünde bulundurularak doktor tarafından belirlenmelidir. Tavsiye edilen pozoloji aşağıda belirtilmiştir:

Yetişkinler:

Önerilen doz 10 ile 30 gün arasında değişen sürede günde 1000 mikrogramlık 1-4 kapsül.

Uygulama şekli:

Kapsüller su ile yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

7 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. 7 - 18 yaş arasındaki çocuklarda önerilen doz günde 3 kapsüldür.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kobamamid ve içerdiği yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Daha önceden kobalaminlere (B₁₂ vitamini ve türevleri) karşı alerjinin bulunması durumunda,
- B₁₂ vitamininin hücre çoğalmasını artırması nedeniyle aktif haldeki neoplazik süreçlerde,
- Leber hastalığı ve gutta,
- Şiddetli akne de kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

B₁₂ vitamini, omuriliğin subakut dejenerasyonunu maskeleyebileceğinden, tam bir teşhis konmadan kullanılmamalıdır.

B₁₂ vitamini uygulanması esnasında enfeksiyon, üremi, anemi gibi durumların ortaya çıkması siyanokobalamine karşı terapötik cevabı azaltabilir. Ağır anemi ve doku anoksisi olan hastalarda ve yaşlılarda acil önlemler gerekebilir. Bunlarda kan transfüzyonu, yüksek dozda B₁₂ ve folik asit tedavisi derhal uygulanmalıdır.

Astım, ürtiker, egzama gibi alerjik hastalığı olanlarda kobamamid verilmeden önce deri testi yapılarak hastanın hipersensitivitesi olup olmadığı araştırılmalıdır.

Her bir AKTİBOL kapsül 50 mg laktoz monohidrat içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün tartrazin içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aminoglikozitler, aminosalisilatlar, antikonvülsanlar, omeprazol ve kolestiramin absorpsiyonunu azaltabilir.

Oral yolla alınan doğum kontrol ilaçlarıyla aynı anda kullanımı durumunda kobalaminin serum seviyesinin azaldığına dair kayıtlar bulunmaktadır.

B₁₂ vitamini eksikliği görülen hastalarda B₁₂ vitamini ile kloramfenikolün birlikte kullanımı B₁₂ vitaminine karşı hematopoetik yanıtı engelleyebilir.

B₁₂ vitamini ve C vitamininin eş zamanlı kullanımı B₁₂ vitamininin düzeylerini düşürebilir. Bu etkileşimin önemi tam olarak bilinmemektedir; ancak önlem olarak C vitamini yemeklerden en az 2 saat sonra alınabilir.

Metotreksat, primetamin, kolşisin ve paraaminosalisilik asit gibi enfeksiyona karşı kullanılan ilaçlar B₁₂ vitamini için teşhis amacıyla yapılan mikrobiyolojik kan tahlillerinde yanlış sonuçlar verebilir.

Alkol B₁₂ vitamininin emilimini azalttığından, B₁₂ vitamini uygulanması esnasında fazla miktarda alkol tüketilmesi siyanokobalamine karşı terapötik cevabı azaltabilir.

Yüksek dozlarda ve devamlı kullanılan folik asit serum kobamamid düzeyini düşürür.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamakla birlikte oral yolla alınan

doğum kontrol ilaçlarıyla aynı anda kullanımı durumunda kobalaminin serum seviyesinin azaldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Kobamamid anne sütü ile atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da AKTİBOL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve AKTİBOL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlacın araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kobamamid genel olarak sindirimsel, kutanöz veya hematolojik açıdan herhangi bir rahatsızlığa neden olmadan çok iyi bir şekilde tolere edilir. Aşağıda belirtilen yan etkiler nadir olarak görülebilir.

Tüm ilaçlar gibi AKTİBOL'un içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar (kaşıntı, ürtiker, eritem, şok) (Bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Akne

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Kobamamid genel olarak idrarın renginin kırmızılaşmasına neden olur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz durumunda zehirlenmenin görüldüğüne dair herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antianemik preparatlar, Vitamin B₁₂ (Siyanokobalamin ve türevleri)
ATC kodu: B03BA04

B₁₂ vitamini ilk defa 1948 yılında siyanokobalamin şeklinde karaciğerden kristalize halde izole edilmiştir. Özellikle kobamamid olmak üzere bazı enzim formlarının bulunmasından sonra terapötik özellikleri sıra dışı bir şekilde artmıştır.

Kobamamid hücre tarafından doğrudan kullanılmasından dolayı aktivitesi daha fazla olan B₁₂ vitamininin koenzim şeklidir. B₁₂ vitamininde siyanik grup olarak görev yapan, kobalt atomuna bağlı grup 5 deoksiadenosilin varlığı nedeniyle koenzim kimyasal olarak B₁₂ vitamininden farklılık gösterir.

B₁₂ vitamini eritropoiez stimülasyonu için temel bir faktör olup glusidik, protidik ve lipidik metabolizmalarda ve nükleoproteinlerin sentezinde rol oynamaktadır. Günlük fizyolojik ihtiyaç yetişkinlerde günde 2 ile 5 mikrogram arasındadır, bu ihtiyaç emzirenlerde düşük (1-2 mikrogram) olup büyüme çağında, hamilelikte ve hipermetabolik durumlarda artmaktadır, normal bir diyetle günlük ihtiyaç genel olarak karşılanmaktadır. B₁₂ vitamini bitkilerde bulunmamaktadır; bu nedenden dolayı et tüketmeyen kişilerde beslenmeden kaynaklanan eksiklik görülmektedir.

Beslenme yetersizlikleri, vejeteryen rejim, botriocephalus paraziti veya B₁₂ vitaminin fazla alındığı diğer durumlarda (mikrobiyal popülasyon) ve emilim faktörünün olmaması halinde-Biermer hastalığı, gastrektomi-megaloblastik aneminin görüldüğü B₁₂ vitamini eksikliği ortaya çıkar, bununla beraber serebral, medüller ve periferik sinirlerin dejenerasyonu görülür ve psikiyatrik (halüsinasyonlar, psikoz) veya nörolojik (karıncalanma, reflekslerin azalması vb) rahatsızlıklar ve özellikle sindirim kanalı olmak üzere epitel dokuda değişiklikler görülür.

İnsan organizmasının eksiklik durumunu 3 ile 6 ay boyunca kapatabilir özelliklere sahip olması nedeniyle B₁₂ vitamini eksikliği genellikle yavaş olarak ilerler. Bu süreç 5 ana kısma bölünebilir: (1) B₁₂ seviyeleri normal sınırlardadır. (2) B₁₂ vitamini normal sınırların altındadır. (3) B₁₂ vitamini eksikliği klinik belirti ve işaretlere (reversibl nöropsikiyatrik bulgular) neden olur. (4) B₁₂ vitamini eksikliği eritropoiez ile klinik belirti ve işaretlere (potansiyel olarak reversibl dorsal kolon tutulumu) neden olur. (5) B₁₂ vitamini eksikliği klinik belirti ve işaretlere (irreversibl lateral kolon tutulumu) neden olur. Bu nedenden dolayı B₁₂ vitamini serum seviyeleri minimum limite (160 mikrogram/ml) yakın olan hastalarda nöropsikiyatrik bozukluklar görülür, bu hastaların B₁₂ vitamin eksikliğinin başlangıç seviyesine dönmelerinde büyük zorluklar yaşanır bundan ötürü sağlam bir şekilde teşhis konulmalı ve profilaktik tedaviye başlanmalıdır.

B₁₂ vitamininin koenzim şekli olan kobamamid özellikle beslenme eksikliği görülen ve distrofik hastalarda anabolizan aktivite katsayısını, kastaki protein içeriğini ve plazma proteinini artırır, iştahı açar, büyümeyi hızlandırır ve genel tropizmi artırır. Bunun yanı sıra kobamamid siyanokobalaminin hematopoetik özelliklerine sahiptir; bu nedenden dolayı B₁₂ vitamini tedavisine cevap veren farklı türlerdeki anemilerde de endikedir.

Kobamamidin yüksek dozlarda kullanılması suretiyle gerçekleştirilen son araştırmalarda kobamamidin sinirsel ve romatizmal kaynaklı ağrıların tedavisinde kullanılabilecek antalgik, nörotropik etkisinin bulunduğu tespit edilmiştir.

Kobamamidin etki mekanizması koenzim olması sayesinde proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar ve lipidlerin sentezini düzenleyen çeşitli anahtar reaksiyonları katalize etmesinden kaynaklanmaktadır. 5 deoksiadenosilin-B₁₂ hidrojenin molekül arası transfer reaksiyonlarında yer alır, propiyonik asidin oksidasyonunun metabolik yaşamının son etabında devreye girerek L-metilmalonik asidi süksinik aside dönüştürür. B₁₂ eksikliği metilmalonik asit birikmesine neden olur, bu maddenin idrar yoluyla vücuttan atılması pernisiyöz aneminin iyi bir biyokimyasal göstergesidir. Metilmalonik asidin birikmesi B₁₂ eksikliğinden kaynaklanan nörolojik sendromların belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Kobamamidin hormonal kökenli anabolizanların neden olduğu yan etkileri bulunmamaktadır, atoksik olup teratojenik etkileri bulunmamaktadır, sinir sistemi ve sindirimsel açıdan tam olarak tolere edilmektedir; bu nedenden dolayı her yaş grubu tarafından kullanılabilecek, terapötik özelliği yüksek bir anabolizandır.

Kobamamid beslenme yetersizliğinin görüldüğü durumlar ve fazladan kullanılmasının gerektiği durumlarda oral yolla kullanılır. Herhangi bir nedenden dolayı emilim sorununun bulunduğu durumlarda -pernisiyöz anemi- parenteral yolla (kas içi veya deri altından derin bir şekilde) kullanılır. B₁₂ vitamininin organik rezervleri geri gelene ve hematolojik durum düzelene ve aynı anda nörolojik belirtiler kaybolana kadar tedavi sürebileceği için bu durumda kullanım ve tedavi süresi belirsiz niteliktedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Kobamamid (koenzim B₁₂) insan vücudu tarafından doğrudan emilir, emilim bağırsaklarda gerçekleşir, söz konusu madde karaciğerde depolanır.

Enjeksiyon durumunda, enjeksiyondan sonra plazmada en yüksek seviyeye 2 saat sonra ulaştığı tespit edilmiştir. Karaciğerde herhangi bir değişikliğe uğramadan doğrudan elimine olur.

Dağılım:

Kobalamin kan plazmasında alfa₁-globulin ve beta-globülin veya transkobalamin II olmak üzere iki tür taşıma proteinine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Radyoaktif kobaltla işaretlenen kobamamid kullanılarak gerçekleştirilen araştırmada karaciğerde herhangi bir değişikliğe uğramadığı tespit edilmiştir.

Eliminasyon:

Kobamamid enterohepatik dolaşıma hızlı bir şekilde girer ve karaciğer ve böbrekten elimine olur.

Safra yoluyla vücuttan atılır, ileumda bir kısmı yeniden emilir.

Geri kalan kısım dışkı yoluyla vücuttan atılır.

Değişikliğe uğramadan vücutta dolaşan kobamamid üriner yolla eliminasyona uğrar.

Eliminasyon temel olarak bu şekilde gerçekleşir.

Enjeksiyondan on saat sonra, kobamamidin tamamen elimine olduğu veya vücutta tutulduğu, kanda herhangi bir izinin tespit edilmediği görülmüştür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Güvenilirlik farmakolojisi, tekrar doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisitesi üzerine yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen pre-klinik verilere göre insanlar için risk oluşturmadığı tespit edilmiştir.

Kas içi yoluyla fare yavruları üzerinde uygulanan günlük 3 g/kg doz sonucunda herhangi bir olumsuzluk tespit edilmemiştir. Yaklaşık 150 g ağırlığa sahip fareler üzerinde oral yolla 5 gün boyunca uygulanan günlük 2 mg doz sonucunda (50 terapötik doz) herhangi bir rahatsızlık veya ölüm görülmemiştir.

Kas içi yoluyla fare üzerinde uygulanan günlük 20 mg/kg doz ve oral yolla uygulanan günlük 40 mikrogram/kg doz sonucunda (her ikisi de 60 gün boyunca uygulanmıştır) herhangi bir inflamatuvar rahatsızlığa veya klinik veya hematolojik başka bir olumsuzluğa rastlanmamıştır.

Fare üzerinde uygulanan 100, 1000 ve 10000 mikrogram/kg'lık dozlar ve tavşan üzerinde uygulanan 1000 mikrogram/kg'lık dozlar sonucunda B₁₂ koenziminin teratojenik ve fetüs üzerinde toksik etkisi tespit edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Kuru nişasta

Talk

Magnezyum stearat

Sert jelatin kapsül (No:4)

Eritrosin (E127)

İndigo karmin (E132)
Tartrazin (E102)
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, blister ambalajlarda, 50 kapsül.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1
34349 Gayrettepe/İstanbul
Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI

107/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.04.1971
Ruhsat yenileme tarihi: 08.07.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ