

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Plibex filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži:

25 mg nikotinamida, 5 mg tiaminklorida, 5 mg riboflavina, 5 mg kalcijevog pantotenata, 2 mg piridoksinklorida, 1 µg cijanokobalamina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 63,80 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Plibex filmom obložene tablete su crvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera oko 8 mm. Jezgra filmom obložene tablete je žuto-narančaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција i liječenje hipovitaminoze vitamina B kompleksa:

- u stanjima s povećanom potrebom za vitaminima skupine B
- zbog nedovoljnog unosa
- zbog poremećene apsorpcije i iskorištavanja vitamina u bolestima gastrointestinalnog sustava i jetre
- zbog liječenja nekim lijekovima

Liječenje avitaminoze vitamina B kompleksa (beriberi, ariboflavinoza, pelagra, neuralgija, polineuritis, neurodermatoza, nedostatak vitamina u kroničnih alkoholičara).

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih i djece u dobi od 5 godina i starije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Prevenција: 1 tableta na dan

Liječenje: 1 do 2 tablete 2 do 3 puta na dan.

Djeca u dobi od 5 do 10 godina

Liječenje: 1 tableta na dan

Način primjene

Oralno. Cijelu tabletu treba uzeti s tekućinom. Za lakše gutanje u djece, tableta se može primijeniti u žličici soka, mlijeka ili jogurta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Hipervitaminoza nekih vitamina B kompleksa.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Većina vitamina B kompleksa je praktično netoksična. Apsorpcija tiamina, riboflavina, pantotenata i cijanokobalamina iz probavnog trakta limitirana je kapacitetom aktivnih transporta. Prekomjerni unos vitamina može dovesti do toksičnih reakcija koje su češće nakon uzimanja vitamina topljivih u mastima nego nakon uzimanja vitamina topljivih u vodi. Prekomjerne doze vitamina B kompleksa mogu se izlučiti putem bubrega. Tijekom uzimanja lijeka mokraćna može postati izrazitije žuta (zbog riboflavina). Izrazito visoke oralne doze nikotinamida (u gramima) mogu uzrokovati probavne smetnje, a dugotrajna primjena visokih doza može uzrokovati porast jetrenih transaminaza. Tijekom liječenja nikotinamidom potrebno je periodički provoditi funkcionalne testove jetre, provjeriti razinu glukoze u krvi i mokraćne kiseline u plazmi. Dugotrajna primjena visokih doza piridoksina (dnevne doze u stotinama miligrama) može inducirati perifernu neuropatiju. U osoba liječenih visokim dozama cijanokobalamina (u miligramima/dan, oralno ili parenteralno) opisani su slučajevi kožnih osipa ili pogoršanja akni.

Istodobno uzimanje Plibex tableta može smanjiti učinak levodope (zbog piridoksina). Međutim, Plibex smiju koristiti bolesnici s Parkinsonovom bolesti koji se liječe pripravkom levodope koji sadržava i periferni inhibitor karboksilaze.

Plibex sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak levodope može biti umanjen ako se istodobno primjenjuje s piridoksinom (tog učinka nema ako lijek levodope sadrži i periferni inhibitor dekarboksilaze). Piridoksin smanjuje učinak altretamina.

U bolesnika koji se liječe imunosupresivima, cikloserinom, izoniazidom, penicilaminom, etionamidom, hidralazinom i oralnim kontraceptivima potreba za piridoksinom može biti povećana.

Neomicin, kolhicin, para-aminosalicilna kiselina, cimetidin, neki pripravci kalija i prekomjerno uživanje alkohola mogu smanjiti apsorpciju cijanokobalamina, a kloramfenikol i ostali lijekovi koji suprimiraju koštanu srž mogu ometati njegovu učinkovitost.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnice i dojilje smiju uzimati Plibex filmom obložene tablete u preporučenim dozama.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Plibex filmom obložene tablete nemaju utjecaja na upravljanje vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave liječenja Plibex filmom obloženih tableta su vrlo rijetke, a obično su posljedica reakcija preosjetljivosti na neki od sastojaka lijeka.

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo rijetki: glavobolja, trnci u ekstremitetima

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo rijetki: mučnina, nadutost, nagon na povraćanje, proljev

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetki: reakcije preosjetljivosti

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetki: crvenilo, osip

Prijava sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Od svih vitamina B kompleksa, samo prekomjerni unos nikotinamida i piridoksina može imati toksične učinke. Jednokratna oralna ingestija više grama nikotinamida (višestruko veća doza od ukupne količine u cjelokupnom pakiranju Plibex tableta) može uzrokovati probavne smetnje i crvenilo kože. Smetnje prestaju po prekidu uzimanja lijeka. Dugotrajna primjena (više mjeseci) oralnog piridoksina u dozi od više stotina miligrama (višestruko veća doza od ukupne količine u cjelokupnom pakiranju Plibex tableta) može uzrokovati perifernu neuropatiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: –vitamini, vitamini B-kompleksa, ATK oznaka: A11EA.

Nikotinamid je dio dvaju koenzima, nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) i nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADP), neophodnih za tkivno disanje, glikogenolizu i metabolizam masti, aminokiselina, bjelančevina i purina. Nedostatak nikotinamida izaziva pelagru, a javlja se najčešće u alkoholizmu i malapsorpcijskom sindromu.

Fiziološki aktivni oblik tiamina, tiamin pirofosfat nastaje kombinacijom tiamina s ATP (adenozin trifosfatom). U metabolizmu ugljikohidrata ima ulogu koenzima u dekarboksilaciji α -keto kiselina kao što su piruvat i α -ketoglutarat, te u iskorištavanju pentoze za heksoza monofosfat, što uključuje enzim ovisan o tiamin pirofosfatu - transketolazu. Pri nedostatku tiamina onemogućena je oksidacija α -keto kiselina, a povišena se koncentracija piruvata u krvi koristi kao dijagnostički pokazatelj nedostatka. Specifičniji dijagnostički test mjeri aktivnost transketolaze u eritrocitima. Potreba za tiaminom ovisi o intenzitetu metabolizma i najveća je kad su izvor energije ugljikohidrati. Nedostatak tiamina može nastati

zbog neadekvatne prehrane ili poremećaja crijevne apsorpcije, a posljedice mogu biti bolest beriberi ili Wernickeova encefalopatija.

Riboflavin se pretvara u dva koenzima, flavin mononukleotid (FMN) i flavin adenin dinukleotid (FAD), neophodna za tkivno disanje. Također je potreban za aktivaciju piridoksina, pretvaranje triptofana u niacin, a vjerojatno je uključen i u održavanje cjelovitosti eritrocita.

Kalcij pantotenat je prekursor koenzima A, a potreban je i za razne metaboličke funkcije uključujući metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti. Nadalje, omogućuje acetiliranje brojnih lijekova i otrova i tako sudjeluje u procesima detoksikacije. Također je uključen u sintezu steroida, porfirina, acetilkolina i ostalih tvari, te je potreban za normalnu funkciju epitela.

Piridoksin je vitamin koji u ljudskom organizmu u obliku piridoksal fosfata sudjeluje u brojnim metaboličkim procesima. Najznačajniju ulogu ima u metabolizmu aminokiselina, ali je važan i u metabolizmu ugljikohidrata i masti.

Piridoksal fosfat, kao koenzim sudjeluje u nekoliko metaboličkih transformacija aminokiselina, uključujući dekarboksilaciju, transaminaciju i racemizaciju, kao i u nekim enzimskim reakcijama tijekom metabolizma hidroksiaminokiselina i aminokiselina koje sadrže sumpor. Sudjeluje također u raspadu glikogena u glukozu 1 fosfat, prijetvorbi oksalata u glicin, sintezi gama amino maslačne kiseline u središnjem živčanom sustavu, te sintezi hema.

Cijanokobalamin djeluje kao koenzim za razne metaboličke funkcije, uključujući metabolizam masti i ugljikohidrata i sintezu bjelančevina. Neophodan je za rast, umnožavanje stanica, hematopoezu i sintezu nukleinskih bjelančevina i mijelina, većinom zbog učinaka na metabolizam metionina, folne i malonske kiseline.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Vitamini skupine B se dobro apsorbiraju iz probavnog sustava. Raspodjeljuju se po svim tkivima, a najviše se nakupljaju u jetri. Suvišne količine vitamina se izlučuju uglavnom mokraćom u nepromijenjenom obliku ili u obliku metabolita.

Nikotinamid

Nikotinamid se iz probavnog trakta apsorbira u potpunosti, u tankom i debelom crijevu. Već u stijenci crijeva se uvelike pretvara u nikotinamid dinukleotid (NAD) koji je dominantna forma u cirkulaciji. Vršne koncentracije nastupaju 0.5-4 sata nakon primjene. Nikotinamid se distribuira u sva tkiva, prolazi fetoplacentarnu barijeru i dospijeva u majčino mlijeko. U jetri se metabolizira u niz produkata metilacije i hidroksilacije koji se izlučuju urinom. Poluvijek eliminacije procijenjen je samo za vrlo visoke doze (nekoliko grama) koje se rabe u nekim radioterapijskim protokolima i varira od oko 5 do oko 12 sati.

Tiamin

Tiamin se iz probavnog trakta apsorbira aktivnim transportom ograničenog kapaciteta, pretežno u tankom crijevu. U krvi, vezan je za albumin. Vršne koncentracije nastupaju 0.5-4 sata nakon primjene. Distribuira se u sva tkiva, prolazi fetoplacentarnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko. Eliminira se bubrezima. U stanjima deficijencije, većina tiamina iz tubularne tekućine aktivno se reapsorbira. I taj je proces ograničenog kapaciteta, pa se višak tiamina brzo izluči. Poluvijek eliminacije procijenjen je samo za visoke doze (100-1500 mg) i varira između 10 i 40 sati.

Riboflavin

Riboflavin se iz probavnog trakta apsorbira aktivnim transportom ograničenog kapaciteta (procjenjuje se da se nakon jedne primjene može apsorbirati oko 25 mg) u tankom i debelom crijevu. U krvi, vezan je za razne globuline i albumin. Vršne koncentracije nastupaju 1.0-4.0 sata nakon primjene. Riboflavin se distribuira u sva tkiva. U organizmu se metabolizira u flavin mononukleotid (FMN) i flavin adenin dinukleotid (FAD) koji se izlučuju urinom. Poluvijek eliminacije (doze 20-80 mg) iznosi prosječno 9-14 sati.

Kalcijev pantotemat

Kalcij pantotemat se iz probavnog sustava apsorbira u tankom crijevu, a u manjoj mjeri u kolonu. Proces se odvija specifičnim aktivnim transportom za kojeg se smatra da ima ograničeni kapacitet, ali nije poznata oralna doza pri kojoj dolazi do zasićenja apsorpcije. Smatra se da je apsolutna bioraspoloživost 100% nakon primjene oralnih suplemenata. Distribuira se u sva tkiva i izlučuje u majčino mlijeko. Eliminira se izlučivanjem bubrezima. Poluvijek eliminacije nije pouzdano utvrđen.

Piridoksin

Piridoksin se iz probavnog sustava apsorbira aktivnim transportom visokog kapaciteta, pa se u potpunosti apsorbiraju i visoke doze. Većina se u prvom prolasku u jetri pretvara u fosforilirane oblike – piridoksin fosfat (PNP), piridoksamin fosfat (PMP) i pridoksal fosfat (PLP). U krvi, PLP je predominantna forma, vezan za albumin. Piridoksin se dobro distribuira u sva tkiva, prelazi fetoplacentarnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko. Vršne koncentracije nastupaju 1-3.5 sati nakon primjene. Piridoksin i B6 vitamini pridoksamin i pridoksal (nefosforilirani i fosforilirani oblici), te 4-piridoksična kiselina (4-PA, produkt oksidacije PLP-a), eliminiraju se izlučivanjem bubregom. Poluvijek eliminacije PLP-a, PL-a i 4-PA iznosi oko 24 do 36 sati.

Cijanokobalamin

Cijanokobalamin se iz probavnog trakta apsorbira u terminalnom ileumu, kompleksnim aktivnim transportom koji ovisi o prisustvu intrinzičnog faktora. U normalnom probavnom sustavu, proces je ograničenog kapaciteta – nakon bilo koje jednokratne primjene može se apsorbirati oko 1 µg. Nakon toga, potrebno je 4-6 sati da se sustav obnovi: ponovljenom primjenom u 4-6 puta tijekom dana, može apsorbirati oko 4-6 µg cijanokobalamina. Kad se primjene velike, farmakološke doze (više stotina mikrograma ili više miligrama), jedan manji dio (oko 1%) apsorbira se i pasivnom difuzijom. Oralni put primjene može nadoknaditi manjak nastao uslijed malapsorpcije vitamina B12 iz hrane. U prvom prolasku kroz jetru, većina cijanokobalamina uđe u hepatocite, odakle se može izlučiti ponovno u tanko crijevo putem žuči, te podliježe opsežnoj eneterohepatičkoj cirkulaciji. Vršne koncentracije nastupaju 6-7 sati nakon primjene. Dobro se distribuira u sva tkiva, a posebno se kumulira u jetri i bubrezima. Eliminacija je izlučivanjem, pretežno stolicom – nereapsorbirani dio tijekom eneterohepatičke cirkulacije, ljuštenje stanica sluznice crijeva, crijevni ekskreti. Poluvijek eliminacije iznosi oko 26-30 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Vitamini B kompleksa, nikotinamid, tiamin, riboflavin, kalcijev pantotemat, piridoksin i cijanokobalamin, nisu mutageni ni genotoksični, nemaju kancerogeni ni teratogeni potencijal, niti štetne učinke na reproduktivni potencijal, embrio-fetalni i postnatalni razvoj.

Nikotinamid

LD₅₀ nakon oralne ili supkutane primjene u miševa i štakora u rasponu su od 1.7 g/kg do 3.5 g/kg. Simptomi toksičnosti su nespecifični, a smrt nastupa nakon 12-36 sati. Humane ekvivalentne doze su od 171 mg/kg (u odnosu na miševu, oralno) do 565 mg/kg (u odnosu na štakora, oralno ili supkutano). U srednje dugim/dugim pokusima toksičnosti (30-90 dana) u štakora, oralni nikotinamid u dozi od 1000 mg/kg/dan ili 1260 mg/kg/dan uzrokovao je smanjenje tjelesne mase, smanjen unos hrane, smanjenje apsolutne i relativne mase raznih organa, povišenje razina jetrenih transaminaza, te masne promjene u jetri, centrilobularnu hipertrofiju i kroničnu progresivnu nefropatiju. Humane ekvivalentne doze su 160-200 mg/kg/dan.

Tiamin

Visoke jednokratne doze tiamina uzrokuju akutne simptome vjerojatno uslijed blokade ganglija, a očituju se kao vazodilatacija, hipotenzija, depresija disanja i opća neuromuskularna blokada. U majmuna, i.v. doza potrebna za takav učinak iznosi 600 mg/kg (humana ekvivalentna i.v. doza je 194 mg/kg). Akutne letalne i.v. doze iznose 125 mg/kg u miševa, 250 mg/kg u štakora, 300 mg/kg u kunića i 350 mg/kg u pasa (humane ekvivalentne i.v. doze: 10 mg/kg, 40 mg/kg, 97 mg/kg i 195 mg/kg). Oralna LD₅₀ u miševa je u

rasponu 3-15 grama/kg (humana ekvivalentna doza 244 do 1220 mg/kg). Dugotrajna primjena doza znatno većih od dnevnih potreba nema nikakvih specifičnih toksičnih učinaka. S toksikološkog stajališta, tiamin se smatra iznimno sigurnom tvari.

Riboflavin

Oralne doze riboflavina od 10 grama/kg u štakora i 2 grama/kg u pasa nemaju nikakve štetne učinke (humane ekvivalentne doze 1600 mg/kg ili 1100 mg/kg). Supkutana primjena 5 g/kg u štakora također nema toksičnih učinaka. Intraperitonealna LD₅₀ u štakora je 560 mg/kg (humani ekvivalent je i.v. primjena u dozi od 90 mg/kg). Dugotrajna primjena doza uvelike iznad dnevnih potreba u pasa i štakora nije imala nikakve štetne učinke. S toksikološkog stajališta, riboflavin se smatra iznimno sigurnom tvari.

Kalcijev pantotenat

Intraperitonealne LD₅₀ u miševa i štakora su u rasponu od 2.7-3.5 grama/kg, a oralne >10 grama/kg. Dugotrajna svakodnevna oralna primjena 200 mg/kg/dan u štakora i 50 mg/kg/dan u pasa i nije imala nikakve štetne učinke (humane ekvivalentne doze 32 mg/kg i 28 mg/kg). S toksikološkog stajališta, kalcijev pantotenat se smatra iznimno sigurnom tvari.

Piridoksin

Oralne LD₅₀ u miševa, štakora i pasa iznose 4.0 grama/kg, 5.5 grama/kg i >500 mg/kg (humane ekvivalentne doze 645 mg/kg, 447 mg/kg, >280 mg/kg), a toksičnost se očituje neurološkim simptomima: ekscitacija, konvulzije i otežano disanje. Dugotrajna ponovljena primjena visokih doza (primjerice oralno 1200 mg/kg u štakora, humana ekvivalentna doza 194 mg/kg) uzrokuje neurotoksičnost: ataksiju, perifernu neuropatiju, degenerativne promjene ganglija stražnjih rogova. Razlike između vrsta su znatne pa, doze od 1200 mg/kg/dan u miševa ili 1800 mg/kg/dan u zamorčadi nisu imale toksični učinak (humane ekvivalentne doze oko 100 mg/kg/dan, odnosno 391 mg/kg/dan). Dugotrajne ponovljene intraperitonealne doze u štakora (500 ili 1000 mg/kg/dan) uzrokuju oštećenje testisa (humani ekvivalent je i.v. primjena doza 80-160 mg/kg/dan). S toksikološkog stajališta, piridoksin se smatra sigurnom tvari.

Cijanokobalamin

Oralne doze > 5 grama/kg u miševa nemaju posebnih štetnih učinaka. Intraperitonealne doze od 1.5-3.0 mg/kg (humane ekvivalentne doze 122-244 mikrograma/kg), međutim, uzrokuju akutnu toksičnost: konvulzije i zatajenje srca i disanja. Dugotrajna ponovljena primjena oralnih doza nema toksičnih učinaka. S toksikološkog stajališta, cijanokobalamin se smatra iznimno sigurnom tvari, posebno za oralnu suplementaciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

laktoza

povidon

želatina

kukuruzni škrob

talk

magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza

makrogol 6000

talk

boje: erythrosine (E 127) i željezov oksid, žuti (E 172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, na suhom mjestu.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al).

60) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-708070229

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25.5.1993.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26.01.2021.