

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BEREX<sup>®</sup>-tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oktotiamiini 15 mg, riboflaviini 15 mg, nikotiiniamidi 125 mg, pyridoksiinihydrokloridi 15 mg, kalsiumpantotenaatti 25 mg, biotiini 0,2 mg, foolihappo 0,4 mg, syanokobalamiini 0,2 mg

Apuaineet, ks. 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus: keltainen, pyöreä, kupera-pintainen, kalvopäällysteinen tabletti.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

B-vitamiinien puutostilojen ehkäisy ja hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Aikuisille 1 tabletti päivässä.

Lapsille vain lääkärin ohjeen mukaan.

### 4.3 Vasta-aiheet

Ei ole

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei ole

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suuret pyridoksiiniannokset saattavat heikentää levodopa-hoidon vaikutusta. Yhteisvaikutuksella ei ole kliinistä merkitystä, mikäli levodopa annetaan yhdessä jonkin

dopadekarboksylaasin estäjän (esimerkiksi karbidopa tai benseratsidi) kanssa. Suuret foolihappoannokset saattavat heikentää epilepsialääkityksen tehoa.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

BEREX<sup>®</sup>-tabletteja voidaan käyttää myös raskauden ja imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat harvinaisia käytettäessä suositeltuja annoksia. Riboflaviini saattaa värjätä virtsan keltaiseksi.

#### 4.9 Yliannostus

Valmiste on hyvin siedetty. Suuret yliannokset voivat aiheuttaa ohimeneviä haittavaikutuksia (sydämentykytystä, vapinaa, päänsärkyä, ihon kutinaa ja ripulia).

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** B-vitamiinien yhdistelmävalmisteet

**ATC-koodi:** A11EA

BEREX<sup>®</sup>-tabletit sisältävät huomattavan suuria määriä B-ryhmän vitamiineja. Tiamiini-, riboflaviini-, nikotiiniamidi- ja pyridoksiinimäärät ovat 6–10 -kertaisia ja pantotenaatti-, biotiini- ja foolihappomäärät 1–3 -kertaisia 19–24 -vuotiaiden miesten RDA-arvoihin verrattuina (RDA = Recommended Dietary Allowances, Food and Nutrition Board 10 ed. 1989). Syanokobalamiinin määrä on 100-kertainen verrattuna RDA-arvoon.

B-vitamiineja on lähes kaikissa ravintoaineissa, joten niiden saanti on normaalisti riittävää. B-vitamiinien puutosta voi esiintyä, kun ravinto on puutteellista esimerkiksi pitkällisen dieetin tai vatsa-suolistohäiriöiden yhteydessä, tai alkoholisteilla.

Pitkäaikainen B-vitamiinien imeytymistä tai/ja metaboliaa häiritsevien lääkeaineiden käyttö saattaa aiheuttaa B-vitamiinien puutostiloja erityisesti riskiryhmiin kuuluville, joiden ruokavalio on puutteellinen.

Eräs syy puutostiloihin on B-vitamiinien vesiliukoisuus, minkä vuoksi B-vitamiinit eivät varastoidu pitemmäksi ajaksi elimistöön.

*Tiamiinin (B<sub>1</sub>-vitamiini)* tärkein reaktio on alfa-ketohappojen oksidatiivinen dekarboksylaatio. Tiamiinin vaikutukset keskittyvät energia-aineenvaihduntaan. Solut tarvitsevat sitä hiilihydraattien aineenvaihdunnassa sekä energian tuotannossa. Pitempiäaikaisen tiamiinipuutoksen yhteydessä esiintyy polyneuriitteja, bradykardiaa ja psyykkisiä oireita, kuten muistihäiriöitä ja depressiota. Beriberi on pitkälle kehittynyt tiamiinin puutostila. Alkoholisteilla ilmenee tiamiinipuutoksen oireina kardiomyopatiaa ja Wernicken enkefalopatiaa.

Tiamiinin tarve on suhteessa ravinnon sisältämään energiaan. RDA-arvo on tavallisesti 0,5 mg/1000 kcal, aikuisille kuitenkin vähintään 1 mg/vrk. Raskaana olevat ja imettävät naiset tarvitsevat tiamiinia 0,6 mg/1000 kcal.

*Riboflaviinin (B<sub>2</sub>-vitamiini)* fysiologiset muodot, riboflaviininukleotidit FMN ja FAD, katalysoivat monia hapetus-pelkistysreaktioita mm. hengitysketjussa ja elektroninsiirrossa. Ne osallistuvat myös aminohappojen ja proteiinien aineenvaihduntaan.

Riittävä riboflaviinin saanti on tärkeää sikiön kasvulle ja kehitykselle. Tyypillisinä riboflaviinin puutosoireina voidaan pitää kieli- ja suutulehdusta, suupieliin halkeilemista, nenänpielien ihomuutoksia ja sukuelimissä esiintyviä limakalvomutoksia. Muita puutosoireita ovat silmien valoherkkyys, sarveiskalvon vaskularisaatio ja vierasesineen tunne silmässä. Riboflaviinin puutteen yhteydessä esiintyy myös usein monokromaattista ja monosyyttistä anemiaa. Elimistön riboflaviinivarastot pysyvät yleensä suhteellisen vakioina. Niukkaproteiininen ruokavalio ja tiamiinin puute laskevat kuitenkin maksan riboflaviinitasoa.

Riboflaviinin RDA-arvo on 0,6 mg/1000 kcal, mutta vähintään 1,2 mg/vrk. Imettämisen aikana suositellaan ylimääräistä 0,5 mg riboflaviinia vuorokaudessa. Verenvuodot, vammat ja infektiot lisäävät riboflaviinin tarvetta.

*Nikotiiniamidi (B<sub>3</sub>-vitamiini)*. B<sub>3</sub>-vitamiiniksi lasketaan sekä nikotiinihappo (niasiini) että nikotiiniamidi (niasiiniamidi). Nämä toimivat kahden keskeisen, aineenvaihdunnassa tärkeän koentsyymin, NAD:n ja NADP:n, osana. B<sub>3</sub>-vitamiini on mukana yli 50 metabolisessa reaktiossa lähinnä dehydrogenaatioissa ja oksidaatioissa. Nämä ovat avainreaktioita esimerkiksi energian tuotannossa glykolyysissä sekä rasvahappojen synteesissä, ja niitä tapahtuu kaikissa kudoksissa. Niasiinin puute aiheuttaa oireyhtymän, jota kutsutaan pellagraksi. Tälle ovat ominaisia ihomuutokset, limakalvojen tulehtuminen ja psyykkiset muutokset. Auringonvalo pahentaa iho-oireita. Limakalvoaikutus ilmenee mm. ruuansulatuskanavan oireina, esimerkiksi ripulina. Niukasti niasiinia sisältävä ruoka ei välttämättä aiheuta pellagraa. Tämä johtuu siitä, että tryptofaani, joka on essentiaalinen aminohappo ja jota esiintyy runsaasti valkuaisaineita sisältävissä ravintoaineissa, muuttuu elimistössä osittain niasiiniksi.

B<sub>3</sub>-vitamiinin RDA-arvo on vähintään 6,6 mg/1000 kcal tai vähintään 13 mg/vrk aikuisilla, joiden energiansaanti on alle 2000 kcal/vrk. Pyridoksiinin puute lisää niasiinin tarvetta. Tämä johtuu tryptofaaniaineenvaihdunnan estymisestä.

*Pyridoksiini (B<sub>6</sub>-vitamiini)* osallistuu monien välittäjäaineiden, kuten adrenaliinin, synteesiin, ja sitä tarvitaan niasiinin muodostamiseen tryptofaanista. Pyridoksiinia tarvitaan myös sappihappojen, tyydyttymättömien rasvahappojen ja porfyriinien aineenvaihduntaan sekä glykokeenin hajoamiseen. Pyridoksiinin puutosoireina on kasvoissa ja taiteissa saatu kokeellisesti aikaan pellagran kaltaista ihottumaa, kieli- ja suutulehduksia sekä tuntohermohäiriöitä.

Pyridoksiinin RDA-arvo on 1,6 mg/vrk naisille ja 2 mg/vrk miehille. Raskauden aikana pyridoksiinin tarve on lisääntynyt (2,2 mg/vrk).

*Pantoteenihapon* toiminta liittyy hiilihydraattien, lipidien ja valkuaisaineiden aineenvaihduntaan. Sitä tarvitaan hengityspigmentin, fosfolipidien, asetyylikoliinin ja steroidihormonien synteisiin. Kokeellisesti on saatu aikaan pantoteenihapon puutosoireita. Näitä ovat väsymys, päänsärky, unihäiriöt, pahoinvointi ja joskus oksentelu ja ilmavaivat. Aliravituilla henkilöillä esiintyy pantoteenihapon puutosoireita, kuten alaraajojen verenkiertohäiriöitä ja ylempien hengitysteiden infektiotaherkkyttä. Pantoteenihapon RDA-arvo on 4–7 mg/vrk.

*Biotiini* toimii kofaktorina entsyymaattisessa palorypälehapon, asetyylikoentsyymi A:n ja propionyylikoentsyymi A:n karboksylaatiassa. Biotiini toimii siten hiilihydraattien ja rasvojen aineenvaihdunnassa. Kokeellisessa biotiinin puutostilassa ja parenteraalisen ravitsemuksen yhteydessä on biotiinin puutosoireina havaittu mm. ihotulehduksia, hiustenlähtöä, anoreksiaa ja lievää anemiaa. Suolistosairauksia potevilla puutos johtunee osittain suolistomikrobien vähentyneestä biotiinin tuotannosta. Biotiinin riittävä ja turvallinen saanti on aikuisilla 0,2 mg/vrk.

*Syanokobalamiini (B<sub>12</sub>-vitamiini)* toimii solunsisäisesti metyylikobalamiinina ja deoksiadenosyylikobalamiinina, joka on kofaktorina entsyymissä, joka katalysoi L-metyylimalonaatti-CoA:n isomerisaatiota sukkinyyli-CoA:ksi. Tämä reaktio on tärkeä sekä hiilihydraattien että rasvojen metaboliassa. Metyylikobalamiini toimii metyyliiryhmän luovuttajana metioniinin ja sen johdosten synteessissä. Elimistö tarvitsee B<sub>12</sub>-vitamiinia nukleiinihappojen synteessissä. B<sub>12</sub>-vitamiinin puutostilassa folaattien muuttuminen aktiiviseksi muodoksi häiriintyy. B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytyminen on riippuvainen spesifisestä sitojaaproteiinista (ns. intrinsic factor). Sitojaaproteiinin puuttuessa vain muutama prosentti B<sub>12</sub>-vitamiinista imeytyy. B<sub>12</sub>-vitamiinin puutostilan yhteydessä esiintyy megaloplastista anemiaa sekä neurologisia oireita (käsien ja jalkojen tuntohäiriöitä, ataksiaa, muistinmenetystä ja raajojen lihasten heikkoutta). B<sub>12</sub>-vitamiinin RDA-arvo on 2,0 mikrog/vrk.

*Foolihaposta* syntyvä tetrahydrofoolihappo toimii puriiniemästen ja DNA:n synteessissä. Foolihapon puute aiheuttaa anemiaa ja ruuansulatuskanavan oireita (suutulehdusta, ruokatorven limakalvon tulehdusta ja ripulia). Foolihapon RDA-arvo on 0,2 mg/vrk, ja sen tarve lisääntyy raskauden ja imetyksen aikana.

## 5.2 Farmakokinetiikka

*Oktotiamiini* hajoaa ohutsuolen limakalvon soluissa tai solunulkoisessa tilassa tiamiiniksi, joka imeytyy oktotiamiinista huomattavasti paremmin kuin tiamiinin hydrokloridi-, nitraatti- tai sulfidisuoloista. Kun tiamiinia saadaan yli päivittäisen tarpeen, tiamiini varastoituu aluksi pääasiassa lihaskudokseen. Varastojen saturoiduttua (30 mg) ylimäärä metaboloituu tai erittyy sellaisenaan virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 24 tuntia.

*Riboflaviini* imeytyy aktiivisella mekanismilla ohutsuolesta. Kun riboflaviinia saadaan yli päivittäisen tarpeen, ylimäärä erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan. Jonkin verran riboflaviinia varastoituu maksaan, sydänlihakseen ja munuaisiin. Eliminaation puoliintumisaika on noin 1 tunti.

*Nikotiiniamidi* imeytyy nopeasti ohutsuolesta, ja sen biologinen hyötyosuus on jopa 90 %. Nikotiiniamidi varastoituu maksaan, munuaisiin ja lihaksiin. Se erittyy metaboloituneena virtsaan ja puoliintumisaika on noin 45 minuuttia.

*Pyridoksiini* imeytyy tehokkaasti diffuusion avulla ohutsuolesta. Se erittyy metaboliitteina virtsaan ja puoliintumisaika on 15–20 vrk.

*Pantoteenihappo* imeytyy nopeasti ohutsuolessa, ja sen hyötyosuus on noin 50 %. Pääosa suun kautta otetusta pantoteenihaposta erittyy sellaisenaan virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika on noin 28 tuntia.

*Biotiini* imeytyy nopeasti suolistosta, ja sen biologinen hyötyosuus on korkea. Suurten annosten jälkeen biotiini erittyy pääasiassa sellaisenaan virtsaan.

*Foolihappo* imeytyy aktiivisesti ohutsuoletta, ja hyötyosuus on 70–80 %. Folaattivarasto on aikuisella 5–10 mg maksan toimiessa pääasiallisena varastona. Folaatti erittyy virtsan ja ulosteen mukana, ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia.

*Syanokobalamiini* tarvitsee imeytyäkseen ns. sisäisen tekijän (intrinsic factor, IF), jota erittyy mahalaukkuun. IF sitoo pohjukaissuolessa syanokobalamiinia, ja kompleksi kulkeutuu suolessa ja kiinnittyy jejunumin reseptoreihin. Veressä syanokobalamiini kiinnittyy transkobalamiineihin I, II ja III. Syanokobalamiini erittyy sappeen ja virtsaan. Elimistöön (maksan ja transkobalamiineihin) varastoituneen syanokobalamiinin määräksi on arvioitu 2–3 mg.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoja

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Vedetön natriumdiveytyfosfaatti, mannitoli, esigelatinoitu tärkkelys, povidoni 30000, etyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, päällyste: polyvinyylialkoholi, makrogoli 3350, talkki, titaanidioksidi (E 171), kinoliinikeltainen (E104), paraoranssi (E110).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta

### 6.4 Säilytys

BEREX<sup>®</sup>-tabletit säilytetään huoneenlämmössä (+15–25 °C), suljetussa purkissa.

### 6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

20, 50, 100 ja 200 tablettia, muovitölkki (HDPE), muovikansi (LDPE).

**6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Oy Leiras Finland Ab, PL 1406, 00101 Helsinki

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10965

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.5.1993 / 21.12.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.7.2004