

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Becozyme Forte, associação, comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém:

Vitamina B1 (nitrato de tiamina)	15,00 mg
Vitamina B2 (riboflavina)	15,00 mg
Nicotinamida	50,00 mg
Pantotenato de cálcio	25,00 mg
Vitamina B6 (cloridrato de piridoxina)	10,00 mg
Biotina	0,15 mg
Vitamina B12 (na forma de Vitamina B12 0,1% WS)	0,01 mg

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada 52,5815 mg
Sacarose 224,21 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido, redondo, biconvexo, castanho escuro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia de avitaminoses em situações que requerem um aporte suplementar (gravidez e aleitamento, esforço físico excessivo, crianças e idosos) ou associadas a uma deficiência patológica ou induzida por fármacos.

Becozyme Forte não está recomendado para crianças com menos de 12 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e crianças com mais de 12 anos: a dose recomendada é 1 comprimido revestido por dia.

População pediátrica

Becozyme Forte não está recomendado para crianças com menos de 12 anos uma vez que não existem dados de eficácia e segurança para este grupo etário.

Modo de administração

Via oral

Engolir o comprimido inteiro com água sem mastigar.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A dose recomendada não deve ser excedida. A sobredosagem aguda e crónica aumenta o risco de ocorrência de efeitos adversos. Na determinação da dose deve ser considerada a ingestão das mesmas vitaminas provenientes de outras fontes, incluindo alimentos enriquecidos, suplementos alimentares e medicamentos tomados concomitantemente (ver secção 4.9).

Os indivíduos que tomem outras vitaminas em preparações individuais ou multivitamínicas, qualquer outro medicamento, que se encontrem sob restrição dietética, ou que estejam sob cuidados médicos, devem consultar um profissional de saúde antes de tomar Becozyme Forte (ver secções 2, 4.3, 4.5 e 4.9).

Os indivíduos com insuficiência renal grave (TFG <30 ml/min) devem consultar um profissional de saúde antes de tomar o medicamento, uma vez que pode ser necessário um ajuste posológico. Deverá ser dada especial atenção à dose diária de vitamina B6.

As vitaminas B1 e B6 podem interferir nas análises laboratoriais, resultando em leituras falsas. O utilizador deve ser aconselhado a informar o seu médico ou profissional de saúde ao tomar este medicamento e quando planeie fazer análises laboratoriais (ver secção 4.5).

Os medicamentos orais com vitamina B12 estão indicados para o tratamento de deficiência de vitamina B12 devido à diminuição do consumo diário. Não são formulados para o tratamento de deficiência de vitamina B12 devido a gastrite atrofica, alterações do íleo ou pâncreas, malabsorção gastrointestinal da vitamina B12 ou deficiência do fator intrínseco, situações estas que requerem uma dose oral mais elevada de vitamina B12.

Becozyme Forte contém lactose. Não se recomenda a utilização do Becozyme forte em doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase ou malabsorção de glucose-galactose.

Becozyme Forte contém sacarose. Não se recomenda a utilização do Becozyme Forte em doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose, ou insuficiência de sacarase-isomaltase.

Becozyme Forte contém vitamina B6 (cloridrato de piridoxina), não devendo associar-se com levodopa, a não ser quando associada a um inibidor da dopadescarboxilase.

Não ultrapassar os 2 g de vitamina B6 por dia.

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com diabetes mellitus, doença hepática e doença péptica.

Interferência com exames clínicos laboratoriais

A biotina pode interferir com exames clínicos laboratoriais baseados na interação biotina/estreptavidina, conduzindo a resultados de testes falsamente diminuídos ou falsamente aumentados, consoante o ensaio. O risco de interferência é maior em crianças e doentes com compromisso renal e aumenta para doses maiores de biotina. Na interpretação de resultados de exames laboratoriais, deve ser tida em consideração a possível interferência da biotina, especialmente se se observar incoerência com os aspetos clínicos (por exemplo, resultados de testes de diagnóstico da tiroide para a doença de Graves em doentes assintomáticos a tomar biotina, ou resultados falsos negativos no teste de troponina em doentes com enfarte do miocárdio a tomar biotina). Nos casos em que se suspeita da interferência da biotina, devem ser utilizados, se disponíveis, testes alternativos não suscetíveis a esta interferência. Os técnicos do laboratório devem ser informados quando forem solicitados exames laboratoriais em doentes a tomar biotina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Na literatura podem ser encontrados múltiplos relatos de potenciais interações para as substâncias ativas individuais. Portanto, os doentes que estejam a tomar qualquer outro medicamento ou que se encontrem sob cuidados médicos devem consultar um médico antes de tomar Becozyme Forte. Quando usado de acordo com o recomendado não são esperadas interações específicas.

Interações medicamentosas para as substâncias individuais

Substância ativa	Medicamento	Descrição
Vitamina B6	Levodopa	A piridoxina aumenta o metabolismo da levodopa, reduzindo os seus efeitos anti-parkinsonismo. No entanto, esta interação não ocorre quando a carbidopa é tomada em associação com a levodopa.
Vitamina B12	Cloranfenicol	O cloranfenicol pode atrasar ou interromper a resposta dos reticulócitos à vitamina B12. Como tal, a contagem de células sanguíneas deve ser monitorizada de perto caso esta associação não possa ser evitada.

É possível que a administração do cloridrato de piridoxina origine uma diminuição nas concentrações séricas do fenobarbital e da fenitoína.

É possível que a tiamina aumente o efeito dos bloqueadores neuromusculares, embora se desconheça o significado clínico deste efeito.

Becozyme forte pode interagir com outros medicamentos nomeadamente tetraciclina, aminoglicosídeos, colchicina, isoniazida e carbamazepina.

O álcool interfere com a absorção intestinal da riboflavina e com a absorção gastrointestinal da vitamina B12.

As necessidades de riboflavina estão aumentadas em doentes a tomar fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos.

A administração concomitante de probenecide diminui a absorção de riboflavina. As necessidades de riboflavina estão aumentadas em doentes a tomar probenecide.

Análises laboratoriais

Vitaminas B1 e B6

- Urobilinogénio: A tiamina e/ou piridoxina podem originar resultados falsos positivos no teste rápido com o reagente de Ehrlich.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Não há evidências sugestivas de que os níveis endógenos normais das vitaminas do medicamento causem quaisquer efeitos adversos sobre a reprodução em seres humanos.

Gravidez e amamentação

De uma forma geral, este medicamento é considerado seguro durante a gravidez ou aleitamento quando tomado como recomendado. No entanto, uma vez que não existem estudos controlados em seres humanos suficientes para avaliar o risco do tratamento com este medicamento durante a gravidez ou aleitamento, este apenas deve ser utilizado durante a gravidez ou amamentação quando clinicamente indicado e recomendado pelo médico.

A dose recomendada não deve ser ultrapassada uma vez que a sobredosagem crónica pode ser prejudicial para o feto e recém-nascido. Na determinação da dose deve ser considerada a ingestão das mesmas vitaminas provenientes de outras fontes.

As vitaminas presentes neste medicamento são excretadas no leite materno. Tal deve ser tido em consideração.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Becozyme Forte sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas listadas foram identificadas durante a utilização pós-aprovação deste medicamento. Uma vez que essas reações são notificadas voluntariamente, não é possível

estimar com segurança a sua frequência. Os efeitos indesejáveis estão classificados por sistemas de órgãos e frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Doenças gastrointestinais	Dores gastrointestinais e abdominais, náuseas, vômitos, obstipação e diarreia.
Doenças do sistema imunitário	Reação alérgica, reação anafilática e choque anafilático. Reações ligeiras a moderadas que podem incluir erupção cutânea, urticária, edema facial, prurido, eritema, sibilos, asma, sofrimento cardiorrespiratório e reações graves, incluindo choque anafilático.
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias
Doenças renais e urinárias	Cromatúria: ligeira descoloração amarela da urina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não há evidências de que este medicamento possa conduzir a sobredosagem, quando tomado como recomendado. Na determinação da dose deve considerar-se a ingestão das mesmas vitaminas provenientes de outras fontes.

As manifestações gerais de sobredosagem podem incluir confusão e perturbações gastrointestinais, como obstipação, diarreia, náuseas e vômitos.

Se estes sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido e um profissional de saúde consultado.

A sobredosagem aguda ou crónica do medicamento (ou seja, até 10 vezes a dose recomendada) pode causar toxicidade específica associada à vitamina B6.

Os sinais específicos e sintomas clínicos, os resultados laboratoriais e as consequências da sobredosagem são muito diversos, dependendo da suscetibilidade individual e das circunstâncias envolventes.

As manifestações clínicas específicas, com ingestão até 10 vezes da dose diária, podem incluir o seguinte:

Vitamina B6

A ingestão > 40 mg/dia em crianças com 4 a 8 anos, > 60 mg/dia em crianças com 9 a 13 anos, > 80 mg/dia em adolescentes com 14 a 18 anos e > 100 mg/dia em adultos, aumenta o risco da neuropatia axónica sensorial. Também foram descritos efeitos centrais. Foi notificada neuropatia, mais frequentemente após ingestão crónica de 200 a 6.000 mg/dia durante meses ou anos. A neuropatia melhorou gradualmente em todos os casos após a remoção da piridoxina. Também pode ocorrer destruição irreversível de células ganglionares sensoriais (neuropatia) após uma dose única parentérica extremamente elevada, embora a quantidade tóxica exata não esteja bem documentada em seres humanos. (IOM, 1998; EFSA, 2006)

Vitaminas B1, B2, B3, B5, B7 e B12:

Para além de perturbação gastrointestinal, não é esperado nenhum outro efeito após a ingestão de uma dose diária até 10 vezes a dose recomendada, devido às vitaminas B1, B2, B3, B5, B7 e B12.

Se se suspeitar de sobredosagem, o tratamento deve ser interrompido e um profissional de saúde consultado para o tratamento das manifestações clínicas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 11.3.1.3 – Associações de vitaminas
Código ATC: A11EX

As vitaminas são agentes ativos essenciais requeridos por cada célula viva de todas as vias metabólicas e são cruciais para a sua coordenação equilibrada. São, portanto, indispensáveis para a manutenção da saúde e para a vida de todos os organismos vivos. Os seres humanos perderam a capacidade de sintetizar vitaminas e são, portanto, dependentes de uma fonte exógena contínua. Uma ingestão adequada é especialmente importante para as vitaminas hidrossolúveis, tais como as vitaminas do complexo B, uma vez que não são armazenadas pelo corpo humano de forma apreciável.

As vitaminas do complexo B presentes neste medicamento são componentes de sistemas enzimáticos que regulam várias reações do metabolismo glucídico, lipídico e proteico. Cada vitamina tem um papel biológico específico.

No metabolismo intermediário, os sistemas enzimáticos cujas coenzimas são vitaminas do complexo B formam unidades funcionais. Uma vez que a velocidade de reação global de cada um destes sistemas é determinada pelo passo mais lento da cadeia de reação em causa, a perda de atividade de um fator pode prejudicar o funcionamento de todo o sistema, ao passo que, inversamente, a síntese de apoenzimas pode ser induzida pela administração de coenzimas. Os componentes deste medicamento têm uma função de coenzima em mais de uma centena de diferentes enzimas, algumas das quais são extremamente importantes e em geral essenciais para a vida celular.

Na ausência de deficiências vitamínicas claramente definidas, a administração simultânea de múltiplas vitaminas é mais racional do que a administração separada de várias vitaminas. A administração deste medicamento visa combater o comprometimento da respiração celular e dos metabolismos das proteínas, dos aminoácidos, dos hidratos de carbono e dos lípidos, causado por deficiência de coenzima.

Devido às suas diversas ações, este medicamento encontra ampla aplicação no tratamento de estados carenciais associados a várias doenças ou resultantes de determinadas terapêuticas (por exemplo, antibióticos ou outras deficiências induzidas por medicamentos), perda de apetite, dieta desequilibrada ou restrição dietética, absorção diminuída e aumento das necessidades (por exemplo, durante o crescimento), ou ingestão inadequada. Considerando o importante papel dos componentes deste medicamento como catalisadores de reações que produzem energia no metabolismo intermediário e na cadeia respiratória, a sua utilização também é indicada na convalescença.

Quimicamente, a tiamina (vitamina B1), consiste em dois anéis, um de tiazol e outro de pirimidina, ligados por uma ponte de metileno. A tiamina existe em várias formas fosforiladas inter-convertíveis, predominando o pirofosfato de tiamina (TPP). O TPP, a forma coenzimática da tiamina, está envolvido em dois tipos principais de reações metabólicas: descarboxilação de α -cetoácidos (ex. piruvato, α -cetoglutarato e cetoácidos de cadeia ramificada) e transcetolização (ex. nas hexoses e pentoses fosfato). Como tal, o principal papel fisiológico da tiamina é como coenzima no metabolismo dos hidratos de carbono, no qual o TPP é necessário em várias fases do metabolismo glucídico para o fornecimento de energia. Também desempenha funções na condução dos impulsos nervosos.

A forma primária da vitamina B2 (riboflavina) é um componente integrante das coenzimas flavina mononucleótido (FMN) e flavina-adenina dinucleótido (FAD). Nestas formas de coenzimas, a riboflavina funciona como um catalisador das reações redox em várias vias metabólicas e na produção de energia. A vitamina B2 é essencial para o metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas.

A vitamina B6 engloba um grupo de 6 compostos: piridoxal (PL), piridoxina (PN), piridoxamina (PM) e as respetivas formas 5'-fosforiladas PLP, PNP e PMP. O PMP e PLP são as formas major encontradas nos tecidos animais e ligam-se a proteínas através dos grupos ϵ -amino dos resíduos de lisina. O PN e PNP encontram-se em alimentos derivados de plantas e ocorrem normalmente na forma dos respetivos 5'-O- β -glucosidos. Nos humanos, a forma mais excretada é o ácido 4-piridóxico (PA). O PLP é uma coenzima de mais de 100 enzimas envolvidas no metabolismo dos aminoácidos, incluindo aminotransferases, decarboxilases, racemases e desidratases. É coenzima da δ -aminolevulinato sintetase, a qual catalisa o primeiro passo da biossíntese do heme, e da

cistationina β -sintetase e cistationinase, enzimas envolvidas na via da transsulfuração a partir da homocisteína para cisteína. A maioria do PLP é encontrada no músculo, ligada à fosforilase. O PLP é uma coenzima da reação de fosforilação, estando também diretamente envolvido na catálise.

A designação “cobalamina” é geralmente usada para descrever um grupo de compostos contendo cobalto (corrinoídes) que apresentam uma estrutura particular contendo ribose, fosfato e uma base (5,6-dimetilbenzimidazol) ligada ao anel corrina. A vitamina B12 pode ser convertida em duas coenzimas cobalamínicas que são ativas no metabolismo humano: a metilcobalamina e a 5-desoxiadenosil cobalamina. Por sua vez, a vitamina B12 é um cofactor de duas enzimas: metionina sintetase e a L-metilmalonil-CoA mutase. É essencial um aporte adequado de vitamina B12 para a normal formação de sangue e para a função neurológica. A deficiência em vitamina B12 resulta em anemia macrocítica e megaloblástica, em sintomas neurológicos devido à desmielinização da espinal-medula, cérebro e nervos ótico e periféricos, e noutros sintomas menos específicos. São visíveis manifestações neuropsiquiátricas na ausência de anemia, particularmente nos idosos.

O termo “niacina” refere-se à nicotinamida (amida do ácido nicotínico), ácido nicotínico (ácido piridina-3-carboxílico) e derivados com a mesma atividade biológica da nicotinamida. A nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) e a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) atuam como aceitadores ou dadores de eletrões em reações redox biológicas. Adicionalmente, o NAD está também envolvido na reparação do DNA e na metabolização do cálcio. O aminoácido triptofano é convertido em parte em nicotinamida, contribuindo para as necessidades em niacina. A niacina está também envolvida na conversão de vitamina B2 e B6 nas suas formas ativas.

A biotina funciona como um cofactor de quatro carboxilases: piruvato descaboxilase, metil-crotonil-CoA carboxilase, propionil-CoA carboxilase e acetil-CoA carboxilase, todas presentes na mitocôndria e a última também no citosol.

O ácido pantoténico desempenha um papel importante na libertação de energia a partir dos hidratos de carbono, na gluconeogénese, na síntese e degradação de ácidos gordos, bem como na síntese de compostos vitais tais como esteroides, porfirinas, acetilcolina e nas reações de acetilação no geral. A deficiência em ácido pantoténico afeta sobretudo o córtex adrenal, o sistema nervoso, a pele e os cabelos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A saúde humana e o bem-estar são naturalmente dependentes da obtenção contínua e da gestão de vitaminas e oligoelementos, sendo a sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação mantidos por mecanismos fisiológicos específicos. Não existem estudos específicos com o Becozyme Forte. No entanto as propriedades farmacocinéticas dos compostos individuais estão amplamente documentadas.

Absorção:

A vitamina B1 é rapidamente absorvida nos seres humanos, principalmente no intestino delgado proximal, através de dois mecanismos: transporte mediado por proteínas transportadoras em baixas concentrações fisiológicas ($< 2 \mu\text{M}$), e através de difusão passiva em concentrações mais

elevadas. A absorção é tipicamente elevada, mas a absorção intestinal, nos humanos, apresenta limitação da velocidade.

A vitamina B2 é absorvida primariamente no intestino delgado proximal através de um sistema de transporte saturável, que é rápido e proporcional à dose, antes de atingir o patamar de cerca de 25 mg de riboflavina. Os sais biliares promovem a absorção. A concentrações inferiores, o transporte ativo pode ser dependente do sódio e envolve fosforilação. A riboflavina livre é fosforilada em riboflavina 5'fosfato (ou FMN), o qual entra no sistema portal, onde se liga à albumina plasmática e é transportada para o fígado, onde é convertida em FAD.

A vitamina B6 é absorvida no intestino delgado através de um processo de difusão passivo não saturável, seguido de desfosforilação pela fosfatase alcalina ligada à membrana. A forma livre entra na circulação sobretudo na forma não fosforilada. A inter-conversão das várias formas está muito regulada assegurando que a concentração intracelular de PLP não é demasiado elevada. A biodisponibilidade de vitamina B6 numa dieta variada é cerca de 75%, sendo semelhante na ausência de alimentos, mesmo em caso de ingestão elevada.

As cobalaminas podem ser absorvidas através de dois mecanismos diferentes: por transporte ativo (mediado por proteínas) ou por difusão. Através do transporte ativo, a passagem para a circulação ocorre cerca de 3-4 horas após a ingestão, com uma eficiência de 50% com doses até 10 µg, diminuindo para doses superiores. O mecanismo por difusão apresenta eficiência inferior a 1% e só é significativo para doses superiores a 100 µg. No caso de malabsorção de vitamina B12 (como por exemplo, no caso de anemia perniciosa), podem ocorrer lesões neurológicas irreversíveis e desenvolver-se anemia com perigo de vida.

Tanto o ácido nicotínico como a nicotinamida são absorvidos por difusão facilitada em baixas concentrações e por difusão passiva em elevadas concentrações, encontrando-se ambos no plasma. Mesmo doses elevadas de niacina [24,6 mmol (3 g) ou mais] são eficientemente absorvidas a partir do intestino.

O transporte de biotina através do intestino delgado demonstrou ser saturável na presença de um gradiente de sódio, mas linear na presença de um gradiente de colina. A parte proximal do intestino delgado é o local de máximo transporte de biotina.

Pensa-se que o ácido pantoténico seja absorvido principalmente ao nível do jejuno através de difusão passiva, embora dados em animais sugiram que pequenas quantidades podem ser absorvidas através de transporte ativo. A absorção parece diminuir quando a ingestão atinge níveis 10 vezes superiores ao RDA (Reference Daily Intake). O transporte do sangue para o coração, músculos e fígado ocorre por transporte ativo, enquanto que para o SNC, tecido adiposo e rins ocorre por difusão facilitada.

Distribuição:

A quantidade total média de vitamina B1 nos seres humanos adultos é cerca de 30 mg. Geralmente, o coração apresenta o conteúdo mais elevado (0,28-0,79 mg por 100 g), seguido do rim (0,24-0,58), fígado (0,20-0,76) e cérebro (0,14-0,44). Na espinal medula e no cérebro, a concentração de vitamina B1 é cerca do dobro da encontrada nos nervos periféricos. A quantidade total presente no sangue varia entre 5 e 12 µg por 100 ml, encontrando-se 90% nos eritrócitos e nos leucócitos, estes últimos com concentrações cerca de 10 vezes superiores às dos

primeiros. A vitamina B1 apresenta uma elevada taxa de renovação no organismo e não é armazenada em elevadas quantidades nos tecidos, pelo que é necessário um fornecimento contínuo. Um aporte inadequado, mesmo durante períodos de tempo curtos, pode conduzir a sinais bioquímicos, seguidos de sinais clínicos de deficiência. Quando o aporte é cerca de 60 µg por 100 g peso corporal (42 mg por 70 kg) e a quantidade total de vitamina B1 no organismo atinge 2 µg/g (140 mg por 70 kg), chega-se a um patamar na maioria dos tecidos.

A vitamina B2 e o FMN são convertidos em FAD nos tecidos, onde ocorre a ligação a flavoproteínas específicas. O fígado é o maior local de armazenamento, contendo cerca de 1/3 do total de flavinas do organismo. O fígado, rim, e coração apresentam as maiores concentrações desta vitamina, cerca de 70-90% na forma de FAD. A riboflavina constitui menos de 5% das flavinas armazenadas.

As formas de vitamina B6 são convertidas no fígado, eritrócitos e noutros tecidos em fosfato de piridoxal (PLP) e fosfato de piridoxamina (PMP). Estes compostos são distribuídos nos tecidos animais mas nenhum é armazenado. Uma elevada percentagem da vitamina B6 corporal é encontrada na fosforilase, a enzima que converte o glicogénio em glucose-1-fosfato. Aproximadamente metade da vitamina B6 presente no organismo pode ser encontrada na fosforilase do músculo-esquelético. O PLP está presente no plasma na forma de complexo PLP-albumina e nos eritrócitos em associação com a hemoglobina. A concentração de PL nos eritrócitos é cerca de 4 a 5 vezes superior à do plasma.

As formas predominantes no plasma e nos tecidos são a metilcobalamina (60-80% da cobalamina plasmática total), a adenosilcobalamina (60-70% no fígado e 50% noutros órgãos, do total de cobalaminas nos tecidos) e a hidroxilcobalamina. No humano saudável, as cobalaminas encontram-se principalmente no fígado (média = 1,5 mg). Os rins, coração, baço e cérebro contêm cerca de 20-30 µg cada. O valor médio total no organismo varia entre 2-5 mg.

A niacina é rapidamente removida do plasma para os tecidos, particularmente para o fígado e para os eritrócitos, permanecendo apenas pequenas quantidades no plasma. Uma vez nas células é convertida às suas formas coenzimáticas: NAD e NADP.

Um nível circulante no sangue, plasma ou soro de cerca de 1500 pmol/l é indicativo de um adequado aporte de biotina. A baixa atividade de enzimas que requerem biotina resulta na excreção urinária de ácidos orgânicos, erupções cutâneas e alopecia. A deficiência em biotina é caracterizada por anorexia, náusea, vômitos, glossite, palidez, depressão e dermatite, bem como aumento dos níveis séricos de colesterol e pigmentos biliares.

São encontradas elevadas concentrações (2-4 mg/ 100 g) de ácido pantoténico no fígado, rins, cérebro e coração. A análise de tecidos de ratos revelou que, depois do fígado, as glândulas adrenais contêm a maior concentração de CoA, o que sugere uma relação entre o ácido pantoténico e a função do córtex adrenal. As concentrações de ácido pantoténico nos eritrócitos é superior à encontrada no plasma. Concentrações totais de ácido pantoténico inferiores a 100 µg/dl podem ser indicativas de baixo aporte alimentar.

Biotransformação:

A tiamina oral (ou parentérica) é rapidamente convertida em difosfonato e, em menor extensão, em esteres trifosfonados nos tecidos.

Relativamente à riboflavina, nos tecidos, o FAD pode ser hidrolisado a FMN. As flavinas ligadas a proteínas são resistentes à hidrólise, o que explica o facto de terem sido encontrados depósitos de flavinas no fígado de animais que morreram por deficiência em riboflavina.

No que se refere à vitamina B6, a principal função do PLP e PMP é atuarem como coenzimas nas reações de transaminação; o PLP atua primariamente como um cofactor para um número excepcionalmente elevado de enzimas envolvidas na síntese ou catabolismo de aminoácidos. O PLP também participa na descarboxilação e racemização de α -aminoácidos, noutras transformações metabólicas de aminoácidos e no metabolismo de lípidos e ácidos nucleicos. Adicionalmente, é a coenzima essencial para a glicogénio fosforilase. É também requerido para a síntese de ácido δ -aminolevulínico, um precursor do heme.

Ao atravessar a mucosa intestinal, a vitamina B12 é transferida para a transcobalamina II, uma proteína plasmática que transporta a vitamina até às células. A cobalamina participa como cofator em dois tipos de reações: as que contêm 5'-desoxiadenosina ligada covalentemente a átomos de cobalto (adenosilcobalamina), e as que têm um grupo metilo ligado ao átomo de cobalto central (metilcobalamina). A coenzima metilcobalamina catalisa a transmetilação do cofator do ácido fólico para formar metionina. A desoxiadenosilcobalamina interfere na via de degradação de determinados aminoácidos.

No fígado, o excesso de niacina livre é metilado em N1-metilnicotinamida (NMN) pela N-metiltransferase. A hidrólise de NAD hepático em nicotinamida e adenosina difosfato ribose (ADPR) é de particular importância no metabolismo da niacina uma vez que permite a libertação da nicotinamida para transporte para os tecidos com necessidade em niacina.

A investigação do metabolismo da biotina nos animais e humanos é complexa uma vez que existem microrganismos produtores de biotina no tracto intestinal distal até ao cego. Há indicações de que no plasma parte da biotina circulante se encontra ligada a proteínas, sendo a biotinidase provavelmente a maior proteína transportadora. Sabe-se muito pouco acerca do catabolismo da biotina. Os mamíferos são capazes de degradar o sistema de anéis da biotina.

A forma mais usual de ácido pantoténico nos suplementos é o pantotenato de cálcio, podendo também estar na forma do seu álcool, pantenol (D ou L), sendo que apenas o enantiómero D (dexpantenol) é ativo biologicamente. No organismo, o pantenol é rapidamente absorvido e convertido em ácido pantoténico. O ácido pantoténico é vital para a síntese e manutenção da CoA, um cofactor e transportador do grupo acilo em muitos processos enzimáticos, e para a proteína transportadora do acilo, um componente do complexo sintetase de ácidos gordos.

Eliminação

A vitamina B1 é excretada na urina. Adicionalmente à forma livre e pequenas quantidades de difosfato de tiamina, tiocromo e dissulfito de tiamina, foi relatada a presença de mais de 20 metabolitos na urina de ratos e humanos, embora apenas 6 tenham sido identificados. A proporção de metabolitos excretados aumenta com a diminuição do aporte de vitamina B1.

A vitamina B2 é excretada primariamente na urina, e em menor extensão pela bÍlis e suor. A semivida é cerca de 16 dias. A riboflavina é excretada principalmente na forma não modificada, não tendo sido detetados produtos de decomposição nos tecidos ou urina. A excreção urinária de

riboflavina é cerca de 200 µg em 24 horas no adulto normal. No caso de deficiência em riboflavina, este valor diminui para 40-70 µg em 24 horas. Um adulto normal excreta quase a totalidade de uma dose elevada de riboflavina na urina, ocorrendo o pico da excreção em 2 horas. Este facto explica a cor alaranjada observada na urina 2 horas após a ingestão de comprimidos vitamínicos ou alimentos enriquecidos com esta vitamina.

Normalmente, o maior produto de excreção é o 4-PA, contabilizando cerca de metade dos compostos de vitamina B6 na urina. Com doses mais elevadas de vitamina B6, a proporção das outras formas de vitamina B6 aumenta. Com doses muito elevadas de piridoxina, grande parte da dose é excretada na urina não transformada. A vitamina B6 é também provavelmente excretada em pequena quantidade nas fezes, embora seja difícil a quantificação devido à síntese de vitamina B6 pela flora microbiana intestinal.

As principais vias de excreção da vitamina B12 são a urinária, a biliar e a fecal. Apenas a cobalamina plasmática livre pode sofrer excreção urinária, pelo que a filtração glomerular é muito baixa (máx. 0,25 µg/dia). Aproximadamente 0,5-5 µg de cobalamina é secretada para o trato gastrointestinal (sobretudo para a biliar), sendo 65-75% re-absorvida no íleo através do mecanismo do fator intrínseco. Esta circulação entero-hepática está comprometida no caso de anemia perniciosa devido à ausência do fator intrínseco. As perdas diárias totais de vitamina B12 variam entre 2 e 5 µg por dia, ou seja, entre 0,05 a 0,2% da totalidade presente no organismo.

O NMN é o maior metabolito da niacina excretado na urina. Outros metabolitos encontrados na urina incluem os derivados oxidados do NMN, 2- e 4-metil piridona e ácido nicotínico, o conjugado do ácido nicotínico e glicina. As formas oxidadas e hidroxiladas são excretadas em pequenas quantidades. De acordo com o Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense quantidades de NMN excretadas na urina inferiores a <5,8 µmol/dia (0,8 mg/dia) são indicativas de deficiência em niacina.

Apesar de haver variações da excreção fecal de biotina de dia para dia, a excreção fecal é sempre superior à urinária, sendo que uma excreção urinária de 160 nmol/24 horas ou 70 nmol/l indica níveis adequados de aporte.

Na urina é excretado ácido pantoténico na forma livre.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos com este medicamento mas a segurança pré-clínica dos componentes individuais está extensamente documentada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, povidona K 90, óxido de magnésio leve, estearato de magnésio, talco, citrato de sódio, ácido cítrico, maltodextrina.

Revestimento do comprimido: sacarose, talco, amido de arroz, copolímero do ácido metacrílico-etacrilato, óxido vermelho de ferro (E172), cera montanglicol, óxido negro de ferro (E172), óxido amarelo de ferro (E172), essência de cacau, etilvanilina e polietilenoglicol 6000.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 20 comprimidos revestidos em blister de PVC/PVCD.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Avenida Vítor Figueiredo nº4 - 4º piso
2790-255 Carnaxide
Portugal

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3767589 – 20 comprimidos revestidos, associação, blister de PVC/PVCD

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 Maio 1984
Data de revisão: 17 de Fevereiro de 2000
Data da última renovação: 11 de Março de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2024