

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bevitrio 0,5 mg/0,8 mg/3 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 0,5 mg syanokobalamiinia (B<sub>12</sub>-vitamiini), 0,8 mg foolihappoa ja 3,0 mg pyridoksiinihydrokloridia (B<sub>6</sub>-vitamiini).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Punainen/keltainen, punapilkullinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti. Halkaisija 10 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Riittämättömästä ravinnonsaannista tai imeytymishäiriöstä johtuvan oireisen B<sub>6</sub>- ja B<sub>12</sub>-vitamiinien sekä foolihapon puutoksen ehkäisy, etenkin iäkkäillä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

1 tabletti päivässä veden kera.

##### Antotapa

Suun kautta.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bevitrio-valmistetta ei ole tarkoitettu sisältämiensä vitamiinien puutoksen oireenmukaiseen hoitoon. Erityisesti on huomattava, että ilmenneen megaloblasti- ja pernizioosianemian tehokas hoito saattaa edellyttää B<sub>12</sub>-vitamiinin antoa parenteraalisesti hoidon alussa.

Bevitrio-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilta on poistettu suuri osa ohutsuolta.

Bevitrio-valmistetta ei ole tarkoitettu hermostoputken sulkeutumishäiriön sekundaariseen estoon, mihin tarvitaan suurempia foolihappomääriä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Foolihappo

#### *Epilepsialääkkeet*

Useimmat epilepsialääkkeet saattavat pienentää foolihapon pitoisuuksia plasmassa estämällä foolihapon imeytymistä ja/tai metaboliaa.

Foolihappo saattaa lisätä joidenkin epilepsialääkkeiden, kuten fenobarbitaalin ja fenytoiinin, metaboliaa.

#### *Antibiootit*

Jotkin antibiootit voivat vaikuttaa mikrobiologisiin testeihin, mikä voi aiheuttaa virheellisesti tulokseksi todellista pienemmän seerumin foolihappopitoisuuden ja erytrosyyttimäärän.

#### *Foolihappoantagonistit*

Foolihappoantagonistit, kuten metotreksaatti, pyrimetamiini, trimetopriimi, sulfonamidit ja sulfasalatsiini, saattavat estää foolihapon muuntumista tetrahydrofoolihapoksi ja suurentaa siten foolihapon puutoksen riskiä.

### Pyridoksiini

#### *Levodopa*

Pyridoksiinin on osoitettu heikentävän levodopan vaikutusta. Tätä ei kuitenkaan tapahdu käytettäessä levodopaa yhdessä karbidopan kanssa, joka estää tätä yhteisvaikutusta. Jos potilas poikkeuksellisesti käyttää levodopaa ilman karbidopaa, lääkärin pitää neuvota potilasta välttämään pyridoksiinia sisältäviä valmisteita.

### Syanokobalamiini

Aminoglykosidit, aminosalisyylihappo, epilepsialääkkeet, biguanidit (metformiini), kloramfenikoli, kolestyramiini, kaliumsuolat ja mahahapon muodostumista estävät lääkkeet (kuten omepratsoli ja simetidiini) saattavat vähentää B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta. Monilla yhteisvaikutuksilla ei todennäköisesti ole juurikaan kliinistä merkitystä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei tiedossa olevia riskejä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset esitetään elinjärjestelmäluokittain ja esiintyvyyden mukaan.

<b>Iho ja ihonalainen kudos</b> Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Aknetyyppinen reaktio, allergiset reaktiot (urtikaria, kutina, punoitus)
<b>Immuunijärjestelmä</b> Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Anafylaktinen reaktio

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

*Foolihapon* toksisuus on vähäinen. Oireita ei ole odotettavissa suuristakaan annoksista.

Joillakin suurilla annoksilla *pyridoksiinia* pitkään käyttäneillä potilailla on ilmennyt perifeeristä neuropatiaa. Bevitrio-valmisteen sisältämä määrä B<sub>6</sub>-vitamiinia ei aiheuta yliannostuksen vaaraa.

*Syanokobalamiinin* toksisuus on vähäinen. Oireita ei ole odotettavissa suuristakaan annoksista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: B-vitamiinien yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A11EA.

Bevitrio-valmisteen foolihappo-, B<sub>6</sub>- ja B<sub>12</sub>-vitamiinimäärät on valittu siten, että ne suojaavat oireisilta puutostiloilta erityisesti iäkkäitä, joilla on usein foolihapon ja B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymishäiriöitä. Foolihappo ja B<sub>12</sub>-vitamiini ovat välttämättömiä erälle transmetylaatioprosesseille, kuten desoksiribonukleinihapon ja ribonukleinihapon synteesille. Foolihapon puutos aiheuttaa samantyyppistä megaloblastianemiaa kuin B<sub>12</sub>-vitamiinin puutos.

Foolihapon, B<sub>6</sub>-vitamiinin ja B<sub>12</sub>-vitamiinin yhdistelmän on osoitettu pienentävän suurentuneita plasman homokysteiniipitoisuuksia. Homokysteini on välttämättömän aminohapon metioniinin metaboliitti. Foolihappo, B<sub>6</sub>-vitamiini ja B<sub>12</sub>-vitamiini vaikuttavat homokysteiniin metaboliaan, ja foolihapon ja B<sub>12</sub>-vitamiinin puutoksissa veren homokysteiniipitoisuudet suurenevät huomattavasti. Homokysteiniipitoisuuden on todettu suurenevan ikääntymisen myötä.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annettu B<sub>12</sub>-vitamiini imeytyy sekä aktiivisesti että passiivisesti. Aktiiviseen kuljetusmekanismiin tarvitaan sisäistä tekijää; sisäisen tekijän puuttuessa B<sub>12</sub>-vitamiini imeytyy passiivisesti ohutsuolesta. Passiivisesti imeytyy noin 1 % annoksesta. Enterohepaattisella kierrolla on tärkeä osa B<sub>12</sub>-vitamiinin normaalissa imeytymisessä ja B<sub>12</sub>-vitamiinin varastoitumisessa elimistöön. B<sub>12</sub>-vitamiini sitoutuu seerumissa transkobalamiineihin. Seerumin transkobalamiinien saturaatiopitoisuudeksi katsotaan 750–1500 pmol/l B<sub>12</sub>-vitamiinia. Proteiiniin sitoutumaton syanokobalamiini erittyy glomerulusfiltraation kautta.

*Foolihappo* imeytyy nopeasti etupäässä ohutsuolen proksimaaliosasta. Synteettisen foolihapon hyötyosuus on suuri (noin 85–100 %). Foolihapolla on enterohepaattinen kierto. Suuri osa imeytyneestä foolihaposta pelkistyy ja metyloituu maksassa 5-metyylitetrahydrofolaatiksi, joka on verenkierrossa olevan foolihapon pääasiallinen muoto. Aine varastoituu pääosin maksaan ja konsentroituu aktiivisesti aivo-selkäydinnesteeseen. Suuret foolihappoannokset lisäävät virtsaan erittyvän vitamiinin suhteellista määrää.

Kaikki B<sub>6</sub>-vitamiinin muodot imeytyvät jejunumista ja ileumista passiivisella diffuusiolla. B<sub>6</sub>-vitamiinin pääasialliset muodot verenkierrossa ovat pyridoksaalifosfaatti ja pyridoksamiinifosfaatti. Etenkin pyridoksaalifosfaatti on verenkierrossa sitoutunut tiukasti albumiiniin; muiden B<sub>6</sub>-vitamiinin

muotojen sitoutuminen on vähäisempää. B<sub>6</sub>-vitamiini varastoituu ja metaboloituu pääasiassa maksassa, missä se hapettuu pyridoksiinihapoksi, joka on B<sub>6</sub>-vitamiinin tärkein erittyvä metaboliitti. B<sub>6</sub>-vitamiinin aineenvaihduntatuotteet erittyvät virtsaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Valmisteyhteenvedossa jo mainitun tiedon lisäksi ei ole muuta turvallisuuden arvioinnin kannalta olennaista prekliinistä tietoa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)  
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Valkoinen HDPE-purkki, jossa on HDPE/LDPE-suljin.  
Pakkauskoot: 100 ja 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Healthcare A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Tanska  
info@orifarm.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

40982

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.09.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bevitrio 0,5 mg/0,8 mg/3 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 0,5 mg cyanokobalamin (vitamin B<sub>12</sub>), 0,8 mg folsyra och 3 mg pyridoxinhydroklorid (vitamin B<sub>6</sub>).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Röd/gul tablett med små röda prickar, rund och bikonvex. Diameter: 10 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av symtomgivande brist på vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> och folsyra vid otillräckligt födointag eller malabsorption, framförallt hos äldre.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

1 tablett dagligen med vatten.

##### Administreringsätt

Oral användning.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Bevitrio är inte avsett för behandling av symtomgivande brist på de ingående vitaminerna. Speciellt bör det påpekas att effektiv behandling av manifest megaloblastisk anemi och pernicios anemi kan kräva parenteral administrering av vitamin B<sub>12</sub> i början av behandlingen. Bevitrio ska inte användas till patienter som har genomgått en större tunntarmsresektion.

Bevitrio är inte avsett för sekundärt förebyggande av neuralrörsdefekter (NTD) vilket kräver ett högre intag av folsyra.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Folsyra

#### *Antiepileptika*

De flesta antiepileptika kan orsaka en minskning av plasmakoncentrationen av folsyra genom hämning av folsyraabsorption och/eller -metabolism.

Folsyra kan öka metabolismen av vissa antiepileptika, såsom fenobarbital och fenytoin.

#### *Antibiotika*

Vissa antibiotika kan störa mikrobiologiska tester, vilket kan leda till falskt låga mättningsresultat av folsyrakoncentrationer i serum och erytrocyter.

#### *Folsyraantagonister*

Folsyraantagonister såsom metotrexat, pyrimetamin, trimetoprim, sulfonamider och sulfasalazin kan hämma omvandlingen av folsyra till tetrahydrofolsyra och därmed öka risken för folsyrabrist.

### Pyridoxin

#### *Levodopa*

Pyridoxin har visat sig minska effekten av levodopa. Denna effekt ses emellertid inte när levodopa ordinerar i kombination med karbidopa, vilket förhindrar interaktionen från att uppstå. I sällsynta fall där patienter tar levodopa utan karbidopa, bör läkare råda sina patienter att undvika produkter som innehåller pyridoxin.

### Cyanokobalamin

Absorptionen av vitamin B<sub>12</sub> från mag-tarmkanalen kan minskas med aminoglykosider, aminosalicylsyra, antiepileptika, biguanider (metformin), kloramfenikol, kolestyramin, kaliumsalter och magsyrahämmande ämnen (till exempel omeprazol och cimetidin). Den kliniska relevansen av flera av dessa interaktioner är förmodligen liten.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Inga kända risker.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras enligt systemorganklass och frekvens.

<b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b> Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Reaktioner av aknetyp, allergiska reaktioner (urtikaria, klåda, erytem)
<b>Immunsystemsjukdomar</b> Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Anafylaktisk reaktion

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

*Folsyra* har låg toxicitet. Inte ens vid höga doser förväntas några symtom.

Vid högdosbehandling med *pyridoxin* under lång tid har en del individer utvecklat perifera neuropatier. Dosnivån vitamin B<sub>6</sub> i Bevitrio utgör ingen överdoseringsrisk.

*Cyanokobalamin* har låg toxicitet. Inte ens vid höga doser förväntas några symtom.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vitamin B-komplex, ATC-kod: A11EA.

Ingående mängder av folsyra, vitamin B<sub>6</sub> och vitamin B<sub>12</sub> i Bevitrio har valts för att ge skydd mot symtomgivande brist särskilt hos äldre personer, som ofta har malabsorption av folsyra och vitamin B<sub>12</sub>. Folsyra och vitamin B<sub>12</sub> är nödvändiga för vissa transmetyleringsprocesser, bl.a. vid syntesen av DNA och RNA. Brist på folsyra ger upphov till megaloblastisk anemi av samma typ som vid brist på vitamin B<sub>12</sub>.

Det har påvisats att behandling med en kombination av folsyra/vitamin B<sub>6</sub>/vitamin B<sub>12</sub> reducerar förhöjda plasmanivåer av homocystein. Homocystein är en metabolit som bildas vid metabolismen av den essentiella aminosyran metionin. Omsättningen av homocystein påverkas av folsyra, vitamin B<sub>6</sub> och vitamin B<sub>12</sub> och plasmanivån av homocystein stiger markant vid brist på folsyra och B<sub>12</sub>. Ökade nivåer av homocystein har observerats hos äldre personer.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Peroralt tillfört vitamin B<sub>12</sub> absorberas via aktiva och passiva mekanismer. Absorption via den aktiva transportmekanismen inkluderar inre faktor, medan vitamin B<sub>12</sub> absorberas passivt i tunntarmen i frånvaro av inre faktor. Graden av passiv absorption är cirka 1 % av den administrerade dosen. En viktig komponent i normal vitamin B<sub>12</sub>-absorption och kroppens lagring av vitamin B<sub>12</sub> är enterohepatisk cirkulation. Vitamin B<sub>12</sub> är bundet till transkobalaminer i serum. Transkobalaminerna i serum anses vara mättade vid 750–1500 pmol/l vitamin B<sub>12</sub>. Icke proteinbundet cyanokobalamin utsöndras genom glomerulär filtration.

*Folsyra* absorberas snabbt, huvudsakligen från den proximala delen av tunntarmen. Syntetisk folsyra är mycket biotillgänglig (cirka 85–100 %). Folsyra genomgår enterohepatisk cirkulation. Efter absorption reduceras folsyra till stor del och metyleras i levern till 5-metyltetrahydrofolsyra, som är den dominerande formen av cirkulatorisk folsyra. Den huvudsakliga lagringsplatsen är levern, men folsyra koncentreras också aktivt i cerebrospinalvätskan. Administrering av större doser folsyra leder till att proportionellt större mängder av vitamin utsöndras i urinen.



Alla former av *vitamin B<sub>6</sub>* absorberas obehindrat genom passiv diffusion i jejunum och ileum. Den dominerande formen av cirkulerande vitamin B<sub>6</sub> är pyridoxalfosfat och pyridoxaminfosfat. Särskilt pyridoxalfosfat cirkulerar tätt bundet till albumin medan andra vitamin B<sub>6</sub>-former är bundna i mindre utsträckning. Lagring och metabolism av vitamin B<sub>6</sub> sker huvudsakligen i levern, där den oxideras till pyridoxinsyra, som är den huvudsakliga utsöndringsprodukten av vitamin B<sub>6</sub>. Produkterna av vitamin B<sub>6</sub>-metabolismen utsöndras i urinen.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan har beaktats i produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Cellulosa, mikrokristallin (E460)  
Kalciumvätefosfatdihydrat  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)  
Magnesiumstearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit HDPE-burk med förslutning av HDPE/LDPE.  
Förpackningsstorlekar: 100 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Healthcare A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Danmark  
info@orifarm.com

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

40982

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08.09.2023