

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bexon, 50 mg/mL + 50 mg/mL + 0,5 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera:

Tiaminy chlorowodorek	50 mg
co odpowiada 39,35 mg tiaminy (witaminy B ₁)	
Pirydoksyny chlorowodorek	50 mg
co odpowiada 41,15 mg pirydoksyny (witaminy B ₆)	
Cyjanokobalaminę	0,5 mg
co odpowiada 0,49 mg kobalaminy (witaminy B ₁₂)	

1 ampułka (2 mL roztworu do wstrzykiwań) zawiera:

Tiaminy chlorowodorek	100 mg
co odpowiada 78,7 mg tiaminy (witaminy B ₁)	
Pirydoksyny chlorowodorek	100 mg
co odpowiada 82,3 mg pirydoksyny (witaminy B ₆)	
Cyjanokobalaminę	1 mg
co odpowiada 0,98 mg kobalaminy (witaminy B ₁₂)	

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 mg alkoholu benzylowego.

1 ampułka (2 mL roztworu do wstrzykiwań) zawiera 40 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Czerwony, przezroczysty roztwór o charakterystycznym zapachu.

Do wstrzykiwań domięśniowych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Układowe choroby neurologiczne z objawami niedoborów witamin B₁, B₆ i B₁₂, których nie można uzupełnić korygując dietę:

Leczenie wspomagające chorób układu nerwowego o różnej etiologii:

- ból neuropatyczny o różnej etiologii (np. neuralgia popółpaścowa);
- zespoły korzonkowe;
- zespół lędźwiowy;
- rwa kulszowa;
- polineuropatia (np. cukrzycowa lub alkoholowa);
- zapalenie nerwu wzrokowego;
- porażenie nerwu twarzowego;
- zespół cieśni nadgarstka.

Leczenie klinicznego i poklinicznego niedoboru witamin z grupy B, w tym:

- beri-beri;
- niedokrwistości wynikających z niedoboru witaminy B₁₂;
- innych chorób wynikających z niedoborów witamin B₁, B₆ i B₁₂.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

W ciężkich przypadkach, przebiegających z ostrym bólem, należy najpierw podawać wstrzyknięcie (2 mL) jeden raz na dobę, w celu szybkiego uzyskania dużych stężeń we krwi.

Po złagodzeniu objawów fazy ostrej i w mniej nasilonych przypadkach, jedno wstrzyknięcie należy podawać 2 do 3 razy w tygodniu.

Zaleca się cotygodniowe monitorowanie leczenia.

Tak szybko jak to możliwe, leczenie domięśniowe należy zmienić na leczenie doustne.

Sposób podawania

Do głębokich wstrzykiwań domięśniowych (*im.*).

Ostrzeżenie dotyczące przypadkowego podania dożylnego

Produkt leczniczy Bexon należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym (*im.*) i nie wolno stosować go we wstrzyknięciu dożylnym (*iv.*) bezpośrednio do krwioobiegu. Po przypadkowym podaniu dożylnym, pacjent musi być monitorowany i, w zależności od nasilenia występujących objawów, musi pozostać pod opieką lekarską.

Pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami, po leczeniu domięśniowym i w łagodnych przypadkach, należy stosować doustny produkt leczniczy o mocy 100 mg, 3 razy na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia przewodzenia w sercu i ostra, zastoinowa niewydolność serca.

Ciąża i okres karmienia piersią.

Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na zawartość dużych dawek witamin i alkoholu benzylowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Bexon można podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym (*im.*) i nie wolno stosować go we wstrzyknięciu dożylnym (*iv.*) bezpośrednio do krwioobiegu. Po przypadkowym podaniu dożylnym, pacjent musi być monitorowany i, w zależności od nasilenia występujących objawów, musi pozostać pod opieką lekarską.

Ten produkt leczniczy może powodować neuropatie, jeżeli jest stosowany dłużej niż przez 6 miesięcy.

Osoby w podeszłym wieku

Nie są wymagane żadne specjalne środki ostrożności u osób w podeszłym wieku.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera 40 mg alkoholu benzylowego w każdej dawce (2 mL).

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Duże objętości alkoholu benzyloвого należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Sód

Produkt leczniczy zawiera 11,41 mg sodu w każdej dawce (2 mL).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) w każdej dawce (2 mL), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Potas

Produkt leczniczy zawiera 0,07 mg potasu w każdej dawce (2 mL).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) w każdej dawce (2 mL), to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Roztwory zawierające siarczyny powodują całkowity rozpad tiaminy. Inne witaminy mogą ulegać inaktywacji w obecności produktów rozpadu witaminy B₁.

Tiamina jest dezaktywowana przez 5-fluorouracyl, ponieważ 5-fluorouracyl kompetencyjnie hamuje fosforylację pirofosforanu tiaminy do tiaminy.

Dawki terapeutyczne witaminy B₆ mogą zmniejszać działanie L-dopy. Po zastosowaniu jednocześnie z antagonistami pirydoksyny (np. hydralazyną, izoniazydem (INH), D-penicylaminą i cykloseryną) oraz długotrwałe stosowanie doustnej antykoncepcji zawierającej estrogeny może prowadzić do niedoboru witaminy B₆.

Po pozajelitowym zastosowaniu lidokainy, jednoczesne podanie epinefryny lub norepinefryny zwiększa liczbę działań niepożądanych dotyczących serca. W przypadku przedawkowania środków miejscowo znieczulających, nie wolno dodatkowo podawać adrenaliny lub noradrenaliny. Po zastosowaniu jednocześnie z sulfonamidami występowały inne interakcje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W okresie ciąży i karmienia piersią dobową dawkę witaminy B₆ nie powinna przekraczać 25 mg.

Produkt leczniczy zawiera 100 mg witaminy B₆ na ampułkę 2 mL i w związku z tym nie należy go stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.

Ciąża

Istnieją jedynie niewystarczające dane z badań na zwierzętach dotyczących wpływu tego produktu leczniczego na ciążę, rozwój zarodkowo-płodowy, rozwój przed- i pourodzeniowy. Możliwe ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Zalecana dawka dobową (RDA) u kobiet w ciąży dla tiaminy (witaminy B₁) wynosi 1,4 mg/dobę. Dla pirydoksyny (witaminy B₆) RDA wynosi 1,9 mg/dobę, zalecana dawka maksymalna dla kobiet w ciąży i karmiących piersią w wieku 18 lat i młodszych wynosi 80 mg/dobę i 100 mg/dobę u kobiet w wieku powyżej 18 lat.

Dawki te mogą być przekroczone podczas ciąży jedynie u pacjentek z potwierdzonym niedoborem witamin B₁ i B₆, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem dawek większych, niż zalecane dawki dobowe.

Lekarz prowadzący powinien podjąć decyzję o zastosowaniu tego produktu leczniczego w okresie ciąży po wnikliwym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Witaminy B₁, B₆ i B₁₂ przenikają do mleka ludzkiego. Duże stężenie witaminy B₆ może zahamować wytwarzanie mleka. Dane z badań na zwierzętach dotyczące stopnia przenikania do mleka nie są dostępne.

W celu podjęcia decyzji o przerwaniu karmienia piersią lub zaprzestania podawania produktu leczniczego Bexon, należy wnikliwie porównać korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Bexon na płodność. Bardzo duże dawki witaminy B₆ podawane samcom szczurów, powodowały zaburzenia spermatogenezy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bexon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często: ($\geq 1/10$)

Często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: alkohol benzylowy może rzadko wywoływać reakcje rzekomoanafilaktyczne

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, duszność, wstrząs, obrzęk naczyń ruchomych)

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: zawroty głowy, senność

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: bradykardia, zaburzenia rytmu serca, tachykardia

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: pocenie się, trądzik, zgłaszano reakcje skórne ze świądem i pokrzywką

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: skurcze

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: reakcje ogólnoustrojowe wywołane przypadkowym podaniem dożylnym lub przedawkowaniem (mogą obejmować zawroty głowy, wymioty, bradykardię, zaburzenia rytmu serca, senność i skurcze), pieczenie w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne badania lub opisy przypadków przedawkowania po domięśniowym wstrzyknięciu produktu leczniczego Bexon.

Toksyczność tiaminy, pirydoksyny i cyjanokobalaminy można określić jako bardzo niską.

Jedynie w przypadku podania około grama tych substancji można spodziewać się cięższych działań niepożądanych. Reakcje spowodowane przedawkowaniem lidokainy (wysokie stężenie w osoczu) są ogólnoustrojowe i obejmują ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy. Jako działania niepożądane mogą wystąpić depresja układu oddechowego, drgawki toniczne i kloniczne oraz zapaść sercowo-naczyniowa.

Nawet jeśli zachodzi tylko podejrzenie, że pacjent uległ zatruciu produktem leczniczym Bexon, powinien być on bezzwłocznie przyjęty do szpitala, gdzie należy wdrożyć ogólne postępowanie stosowane w leczeniu zatruc. Leczenie drgawek i innych zagrażających życiu skutków zatrucia musi odbywać się zgodnie z zasadami nowoczesnej intensywnej opieki medycznej i w zależności od występujących objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające witaminy. Inne leki zastosowane w chorobach układu nerwowego, kod ATC: A11DB01/N07XB52

Neurotropowe witaminy z grupy B, mają korzystny wpływ w stanach zapalnych i chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego i układu mięśniowo-szkieletowego. Nie są stosowane w celu usunięcia niedoborów, ale w dużych dawkach mają dodatkowe właściwości farmakologiczne, które wyjaśniają działanie przeciwbólowe, które wykazuje produkt leczniczy Bexon. Witamina B₁ wykazuje właściwości przeciwzapalne w obrębie nerwów. W postaci fosforylowanej (TPP), jako kokarboksylaza, reguluje rozkład węglowodanów i jest stosowana w zaburzeniach metabolicznych związanych z gospodarką kwasową.

Witamina B₆ reguluje rozkład białek, tłuszczów i węglowodanów. Działanie neurotropowe powoduje zmniejszenie stanu zapalnego włókien nerwowych w trakcie leczenia izoniazydem. Działając w obrębie pnia mózgu zmniejsza również objawy pozapiramidowe.

Witamina B₁₂ jest niezbędna dla metabolizmu komórek, prawidłowej hematopoezy i prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Katalizuje ona syntezę kwasów nukleinowych i dzięki temu bierze udział w tworzeniu nowych jąder komórkowych. Duże dawki witaminy B₁₂ wykazują również właściwości przeciwbólowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tiamina jest wchłaniana ze światła jelita w procesie aktywnego transportu. Wchłanianie jest ograniczone do 8-15 mg na dobę. W ciągu doby metabolizowany jest około 1 mg tiaminy; nadmiar tiaminy jest wydalany z moczem.

Do oceny zasobów witaminy B₆ w organizmie można wykorzystać test obciążenia tryptofanem. Po podaniu doustnym L-tryptofanu w dawce 0,1 g/kg mc., wydalanie kwasu ksanturenowego w moczu jest z reguły mniejsze niż 30 mg/24 godziny. Zwiększenie wydalania kwasu ksanturenowego w moczu wskazuje na niedobór witaminy B₆. Pirydoksyna, pirydoksal i pirydoksamina są wchłaniane bardzo szybko i ulegają oksydacji poprzez fosforylację do fosforanu-5-pirydoksalu (PALP) i pirydoksalu. Głównym wydalaniem metabolitem jest kwas 4-pirydoksynowy.

Witamina B₁₂ uwolniona z pokarmu podczas trawienia wiąże się z czynnikiem wewnętrznym (IF). IF jest glikoproteina wytwarzana w komórkach okładzinowych dna i trzonu żołądka. Kompleks witamina B₁₂-IF jest odporny na działanie enzymów proteolitycznych i przechodzi on do jelita krętego, gdzie wiąże się ze specyficznymi receptorami komórek nabłonkowych, które zapewniają wchłonięcie witaminy. Witamina B₁₂ jest transportowana przez błonę śluzową do naczyń włosowatych, gdzie wiąże się z białkiem transportowym. Kompleks ten jest szybko pobierany przez wątrobę, szpik kostny i inne komórki ulegające proliferacji.

Wchłanianie jest zaburzone u pacjentów z niedoborem czynnika wewnętrznego, u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania oraz chorobami lub zmianami w jelicie po gastrektomii, lub w przypadku obecności przeciwciał autoimmunologicznych. Z pokarmu zazwyczaj wchłania się jedynie 1,5 do 3,5 mikrogramów witaminy B₁₂.

Witamina B₁₂ jest wydalana z żółcią i wchodzi do krążenia jelitowo-wątrobowego. Witamina B₁₂ przenika przez barierę łożyska.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bardzo duże dawki witaminy B₁ powodowały u zwierząt bradykardię. Ponadto, występowały objawy blokady zwojów autonomicznych oraz płytki nerwowo-mięśniowej.

Doustne podawanie 150-200 mg witaminy B₆ (chlorowodrek pirydoksyny)/kg mc. na dobę przez okres 100-107 dni powodowało u psów ataksję, osłabienie mięśni, zaburzenia równowagi i zmiany zwyrodnieniowe aksonów i osłonek mielinowych. Ponadto, u zwierząt występowały drgawki i ataksja po podaniu dużych dawek witaminy B₆.

Duże dawki witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) podawane dożylnie szczurom, trzy razy w tygodniu w dawkach 1, 5, 25 lub 100 mg/kg mc. przez okres 26 tygodni, nie powodowały klinicznych objawów toksyczności. Nie przeprowadzono oceny makroskopowej i histopatologicznej narządów.

Mutagenność, rakotwórczość

Uważa się, że w warunkach klinicznych witaminy B₁, B₆ i B₁₂ nie mają działania genotoksycznego. Długoterminowe badania na zwierzętach dotyczące wpływu witaminy B₁, B₆ i B₁₂ na rakotwórczość nie są dostępne.

Lidokaina nie jest genotoksyczna, a badań dotyczących rakotwórczości nie przeprowadzono.

Metabolit lidokainy, 2,6-ksylidyna, ma działanie genotoksyczne *in vitro*. W badaniu rakotwórczości u szczurów, narażonych na 2,6-ksylidynę w okresie życia wewnątrzmacicznego, po urodzeniu i w trakcie życia, zaobserwowano guzy w jamie nosowej, w tkance podskórnej i w wątrobie. Nie znane jest znaczenie kliniczne zaobserwowanych guzów, w przypadku stosowania lidokainy krótkotrwale/sporadycznie u ludzi. Narażenie człowieka na lidokainę, podawaną w produkcie leczniczym Bexon, jest 161,333 razy mniejsze, niż minimalne dawki, które powodowały wystąpienie nowotworów.

Toksyczny wpływ na rozród

Tiamina jest aktywnie transportowana do płodu. Stężenia witaminy B₁ u płodu i noworodka są większe, niż u matki. Nie ma systematycznych badań dotyczących wpływu witaminy B₁ podawanej w dawkach większych niż ustalone zapotrzebowanie dobowe.

Badania na zwierzętach dotyczące witaminy B₆ są niewystarczające. Nie stwierdzono potencjalnego działania teratogennego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na zarodki szczurów. U samców szczurów podawanie bardzo dużych dawek witaminy B₆ powodowało zaburzenia spermatogenezy.

Brak danych dotyczących szkodliwego wpływu nadmiernego przyjmowania witaminy B₁₂ na reprodukcję, rozwój lub laktację u zwierząt lub u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy

Lidokainy chlorowodrek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Sodu polifosforan
Potasu heksacyjanożelazian (III)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tiamina jest niezgodna z substancjami utleniającymi i redukującymi, chlorkiem rtęci, jodkami, węglanami, octanami, siarczanem żelaza, kwasem garbnikowym, cytrynianem żelazowo-amonowym, a także fenobarbitaliem sodu, ryboflawiną, benzylopenicyliną, glukozą i pirosiarczynami.

Miedź przyspiesza rozkład tiaminy; ponadto, zwiększenie wartości pH (pH >3) zmniejsza aktywność tiaminy.

Witamina B₁₂ jest niezgodna z substancjami utleniającymi i redukującymi oraz z solami metali ciężkich. W roztworach zawierających tiaminę, witamina B₁₂, jak również inne składniki witamin z grupy B, są szybko niszczone przez produkty rozkładu tiaminy (małe stężenie jonów żelaza może zapobiegać temu niszczeniu).

Ryboflawina ma również działanie rozkładające, szczególnie w przypadku jednoczesnej ekspozycji na światło. Nikotynamid przyspiesza fotolizę, podczas gdy antyoksydanty hamują ją.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Nie stosować produktu leczniczego Bexon po upływie terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki 2 mL z oranżowego szkła typu I.

Opakowanie: 5 ampulek.

5 ampulek po 2 mL roztworu do wstrzykiwań ze szkła oranżowego typu I w blistrze z PVC, w tekturowym pudełku.

W opakowaniu znajduje się 1 blister oraz ulotka dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
tel. (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23610

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04 sierpnia 2022