

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TODAVİT® I.M./I.V. enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler

Her flakonda:

|                                                                           |                   |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Vitamin A (Retinol palmitat olarak)                                       | 3500 IU (2,06 mg) |
| Vitamin D <sub>3</sub> (Kolekalsiferol) (Koyun kaynaklı)                  | 220 IU (0,22 mg)  |
| Vitamin E (11,2 mg Vitamin E asetat olarak)                               | 11,2 IU           |
| Vitamin C (Askorbik asit)                                                 | 125 mg            |
| Vitamin B <sub>1</sub> (Tiamin; 3,935 mg Tiamin HCl olarak)               | 3,51 mg           |
| Vitamin B <sub>2</sub> (Riboflavin; 5,26 mg Riboflavin sodyum fosfat)     | 4,14 mg           |
| Vitamin B <sub>6</sub> (Piridoksin; 5,5 mg Piridoksin hidroklorür olarak) | 4,53 mg           |
| Vitamin B <sub>12</sub> (Siyanokobalamin)                                 | 0,006 mg          |
| Folik asit                                                                | 0,414 mg          |
| Pantotenik asit (16,15 mg Dekspantenol olarak)                            | 17,25 mg          |
| D-Biotin                                                                  | 0,069 mg          |
| Nikotinamid                                                               | 46 mg             |

#### Yardımcı maddeler:

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| Sodyum hidroksit : | k.m. (pH ayarlamak için) |
| Soya lesitini:     | 112,5 mg                 |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sarı-turuncu renkli liyofilize kek.

Steril.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Erişkin ve 11 yaşından büyük çocukların günlük ihtiyaçlarına uygun olarak, oral alımın kontrendike veya yetersiz olduğu (yetersiz beslenme, gastrointestinal malabsorbsiyon, parenteral beslenme vb.) veya mümkün olmadığı durumlarda intravenöz yoldan vitamin uygulaması gerektiğinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler ve 11 yaş üstündeki çocuklarda günlük doz 1 flakondur.

Artmış besin gereksinimi olan özel durumlarda (ciddi yanıklar vb.) günlük 2-3 flakon gibi yüksek dozlar kullanılabilir.

Besinsel kaynaklar, diğ er vitamin takviyeleri veya inaktif madde formunda vitamin içeren ilaçlar ( rneđin tipranavir oral   zeltisi (Bkz. Bölüm 4.5) gibi tüm kaynaklardan alınan toplam vitamin miktarı göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun düzeylerin korunduğundan emin olmak için hastanın klinik durumu ve vitamin düzeyleri izlenmelidir.

Ayrıca A, B<sub>2</sub> ve B<sub>6</sub> vitaminleri başta olmak üzere bazı vitaminlerin ultraviyole ı ınlara (direkt veya dolaylı gün ışığı gibi) duyarlı olduğu dikkate alınmalıdır. A, B<sub>1</sub>, C ve E vitaminlerinin kaybı, çözeltideki yüksek oksijen miktarını daha da arttırabilir. İstenen vitamin düzeylerinin elde edilemediği durumlarda, bu faktörlerin dikkate alınması gerekir.

### **Uygulama  ekli:**

İntravenöz ya da intramüsküler yoldan kullanılır.

İntravenöz kullanım:

- Uygulamadan hemen önce, bir enjektörle flakon içerisine 5 mL enjeksiyonluk su uygulanır. Flakon, homojen karışım sağlamak amacıyla nazikçe çalkalanır.
- Daha sonra yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde (en az 10 dakikada) uygulanabildiği gibi, izotonik sodyum klorür veya %5 glukoz (dekstroz)   zeltileri içinde infüzyonla da uygulanabilir.
- TODAVİT, geçimlilik ve stabilitesi doğrulandıktan sonra karbonhidrat, lipid, amino asit, elektrolit ve eser element içeren parenteral beslenme karışımlarına eklenerek de uygulanabilir.

İntramüsküler kullanım:

- Liyofilize flakon içerisindeki preparat uygulamadan hemen önce 2,5 mL enjeksiyonluk su ile sulandırılır.

Uygulamayla ilgili ayrıntılar için ayrıca bölüm 6.6 'ya bakınız.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Bu popülasyona özel gerçekleştirilen bir çalışma bulunmadığından, bu hasta grubu için özel bir dozaj  nerisi bulunmamaktadır. Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda yağda çözünen vitamin düzeyleri izlenmelidir ve glikolik asit içerdiğinden sarılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği olanlarda doz: hepatik sarılığı olan veya laboratuvar değerlerine göre belirgin kolestazı olan hastalarda tekrarlayan dozlarda ve uzun süreli uygulamalarda hepatik fonksiyonların dikkatle takip edilmesi ve dozun buna göre ayarlanması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Uygulanacak doz ve infüzyon hızı, eri kinlerdeki gibi hastanın ağırlığına, klinik ve biyolojik durumuna ve birlikte uygulanan tedaviye göre hekim tarafından ayarlanır. Bu popülasyonda 11 ya ın altındaki kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Uygulanacak doz ve infüzyon hızı, erişkinlerdeki gibi hastanın ağırlığına, klinik ve biyolojik durumuna ve birlikte uygulanan tedaviye göre hekim tarafından ayarlanır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- B<sub>1</sub> vitamini başta olmak üzere etkin maddeye/maddelere veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine, soya proteini/ürünlerine (karma miseldeki lesitin soya kaynaklıdır) veya yer fıstığı proteini/ürünlerine karşı aşırı duyarlılık,
- Hipervitaminoz varlığı,
- Yenidoğanlar, bebekler ve 11 yaşından küçük çocuklar

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **UYARILAR**

##### **Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları**

- TODAVİT, diğer multivitamin preparatları ve ayrı vitaminlerin (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub> ve folik asit dahil) kullanımıyla şiddetli sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. TODAVİT ve diğer parenteral vitamin ürünleriyle ölümcül sonuçlanan reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).
- Soya proteinleri ve yer fıstığı proteinleri arasında çapraz alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir.
- Bazı durumlarda, multivitaminlerin intravenöz uygulaması sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonunun oluşması, uygulama hızıyla ilişkili olabilir. İntravenöz infüzyonda, TODAVİT yavaş şekilde uygulanmalıdır. İntravenöz enjeksiyonda, enjeksiyon yavaş şekilde (en az 10 dakika boyunca) uygulanmalıdır.
- Aşırı duyarlılık reaksiyonuna ilişkin belirti veya semptomlar gelişmesi halinde infüzyon veya enjeksiyon derhal durdurulmalıdır.

##### **Vitamin Toksisitesi**

- Özellikle A, D ve E vitaminlerine bağlı doz aşımının ve toksik etkilerin önlenmesi amacıyla, diğer kaynaklardan ilave vitamin alan veya vitamin toksisitesi riskini arttıran diğer ajanları kullanan hastalar başta olmak üzere, hastaların klinik durumu ve kan vitamin konsantrasyonları izlenmelidir.
- Aşırı D vitamininden kaynaklanan semptomatik hiperkalsemi (örneğin kalsiyum taşları, ensefalopati) bulunan hastalara TODAVİT uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Hiperkalsemi komplikasyonlarının riski nedeniyle, primer hiperparatiroidi veya sekonder hiperkalsemi eşliğinde malignite bulunan hastalarda TODAVİT dikkatli şekilde uygulanmalıdır. Bu hastalarda kalsiyum ve D vitamini uygulaması yakından izlenmelidir.
- Uzun dönem takviye alan hastalarda izlem özellikle önemlidir.

##### **A Hipervitaminozu**

- A hipervitaminozu ve A vitamini toksisitesi (örneğin deri ve kemik anormallikleri, diplopi, siroz) riski, aşağıdaki hastalarda yüksektir:
  - Protein malnütrisyonu olan hastalar,
  - Böbrek yetmezliği olan hastalar (A vitamini takviyesi uygulanmadığında bile),
  - Karaciğer yetmezliği olan hastalar,
  - Vücudu küçük olan hastalar (örneğin pediatrik hastalar),
  - Kronik tedavi alan hastalar.

- Hepatik A vitamini depoları satüre hastalarda akut karaciğer hastalığı, A vitamini toksisitesinin belirtilerine yol açabilir.

#### Parenteral Beslenen Hastalarda Yeniden Beslenme Sendromu

Şiddetli düzeyde yetersiz beslenmiş hastaların yeniden beslenmesi, hasta anabolik hale geldikçe potasyum, fosfor ve magnezyumun intraselüler artışıyla karakterize yeniden beslenme sendromuna yol açabilir. Tiamin eksikliği ve sıvı tutulumu da gelişebilir. Dikkatli izlem ve besin alımının yavaş şekilde arttırılmasıyla birlikte aşırı beslenmeden kaçınılması, bu komplikasyonları önleyebilir. Besin yetersizliği durumunda, uygun takviye verilmesi gerekebilir.

#### Parenteral Beslenen Hastalarda Çökeltiler

Parenteral beslenen hastalarda pulmoner vasküler çökeltiler bildirilmiştir. Bazı olgulara ölümcül sonuçlar meydana gelmiştir. Aşırı kalsiyum ve fosfat eklenmesi, kalsiyum fosfat çökeltilerinin oluşma riskini arttırır. Çözeltide fosfat tuzu bulunmadığında dahi çökelti oluşumu bildirilmiştir. Ayrıca, hat içi filtre distalinde çökelti oluşumu ve kan akımında çökelti oluşumu şüphesi bildirilmiştir.

Çözeltinin yanı sıra, infüzyon seti ve kateter de çökeltiler açısından düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Akciğer sıkıntısı belirtilerinin oluşması halinde infüzyon durdurulmalı ve tıbbi değerlendirme başlatılmalıdır.

### **ÖZEL KULLANIM ÖNLEMLERİ**

#### Hepatik Etkiler

- TODAVİT alan hastalarda karaciğer fonksiyonu parametrelerinin izlenmesi önerilir. Hepatik sarılık veya başka kolestaz bulguları olan hastalarda özellikle yakın izlem yapılması önerilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda izole alanin aminotransferaz (ALT) artışları dahil, TODAVİT alan hastalarda karaciğer enzimi artışları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

İnflamatuvar enterokolit olan bazı hastalarda transaminazların arttığı gözlenmiştir. Dolayısıyla, bu tip hastalarda transaminazlar izlenmelidir.

Ayrıca, TODAVİT alan hastaların safra asidi düzeylerinde (toplam ve glikolik asit dahil ayrı safra asitleri) artış bildirilmiştir.

Hepatik sarılık veya kolestaza ilişkin önemli laboratuvar bulguları olan hastalarda, glikolik asit varlığı nedeniyle, tekrarlı ve uzun süreli uygulama sırasında karaciğer fonksiyonu dikkatli şekilde izlenmelidir.

- Parenteral beslenen bazı hastalarda (vitamin takviyeli parenteral beslenme dahil) karaciğer yetmezliğine yol açabilen kolestaz, hepatik steatoz, fibroz ve sirozu içeren hepatobiliyer hastalıkların yanı sıra kolesistit ve kolelitiazis geliştiği bilinmektedir. Bu bozuklukların etiyolojisi çok faktörlü kabul edilmekte olup, hastalar arasında farklılık gösterebilir. Anormal laboratuvar parametreleri veya hepatobiliyer hastalıklara ilişkin diğer belirtiler gözlenen hastalar, olası nedensel ve etkili faktörlerin ve olası terapötik ve profilaktik girişimlerin belirlenmesi için karaciğer hastalıklarında bilgili bir hekim tarafından erken aşamada değerlendirilmelidir.

#### Karaciğer Fonksiyonu Yetersiz Hastalarda Kullanım

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda vitamin takviyesinin bireyselleştirilmesi gerekebilir. A vitamini toksisitesinin önlenmesine özellikle dikkat edilmelidir çünkü karaciğer hastalığı, özellikle kronik aşırı alkol tüketimi söz konusu olduğunda, A vitamini toksisitesine duyarlılıkta artışla ilişkilidir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### Böbrek Fonksiyonu Yetersiz Hastalarda Kullanım

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek yetmezliğinin derecesine ve eşzamanlı tıbbi rahatsızlıkların bulunmasına göre bireyselleştirilmiş vitamin takviyesi gerekli olabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle D vitamininin uygun düzeyde tutulmasına ve düşük doz A vitamini takviyesi alan, hatta takviye almayan bu tip hastalarda oluşması muhtemel A vitamini toksisitesinin önlenmesine dikkat edilmelidir.

Uzun süre boyunca yüksek dozlar kullanan hastalarda ve haftada üç kez 4 mg piridoksin (B<sub>6</sub> vitamini) içeren intravenöz multivitaminlerin uygulandığı kronik hemodiyalizde piridoksin hipervitaminozu ve toksisitesi (periferik nöropati, istemsiz hareketler) bildirilmiştir.

#### Genel İzlem

- Uzun süre boyunca tek vitamin kaynağı olarak parenteral multivitaminler alan hastalar takviyenin yeterliliği açısından izlenmelidir; örneğin:
- Bası ülserleri, yaraları, yanıkları, kısa bağırsak sendromu veya kistik fibrozu olan hastalarda A Vitamini
- Diyaliz hastalarında B<sub>1</sub> Vitamini
- Kanserli hastalarda B<sub>2</sub> Vitamini
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda B<sub>6</sub> Vitamini
- Diğer ilaçlarla etkileşimler nedeniyle gereksinimleri artan hastalarda münferit vitaminler (Bkz. Bölüm 4.5)

Bir veya daha fazla vitaminin eksikliği, spesifik takviye yoluyla düzeltilmelidir.

#### K Vitamini

TODAVİT, K vitamini içermez; bu nedenle gerekli olduğunda ayrı şekilde uygulanmalıdır.

#### B<sub>12</sub> Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Kullanım

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği açısından risk altındaki hastalarda ve/veya birkaç hafta takviyenin planlandığı durumlarda TODAVİT takviyesine başlamadan önce B<sub>12</sub> vitamini durumunun değerlendirilmesi önerilir.

Uygulamadan birkaç gün sonra, TODAVİT içeriğindeki siyanokobalamin (B<sub>12</sub> vitamini) ve folik asidin münferit miktarları, B<sub>12</sub> vitamini eksikliğiyle ilişkili megaloblastik anemili bazı hastalarda kırmızı kan hücresi sayısının, retikülosit sayısının ve hemogloblin düzeylerinin artması açısından yeterli olabilir. Bu durum, mevcut B<sub>12</sub> vitamini eksikliğini maskeliyor olabilir. B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin etkin tedavisi TODAVİT ile sağlanandan daha yüksek dozda siyanokobalamin gerektirir.

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği olup, B<sub>12</sub> vitamini almayan hastalarda folik asit takviyesi, B<sub>12</sub> vitamini eksikliğiyle ilişkili nörolojik belirtilerin gelişmesini veya progresyonunu önlemez. Nörolojik kötüleşmenin hızlanabileceği dahi öne sürülmüştür.

B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri yorumlanırken, yakın zamanlı B<sub>12</sub> vitamini alımının, dokularda eksiklik olmasına rağmen normal düzeyler sağlayabileceği dikkate alınmalıdır.

#### Laboratuvar Testlerinin Müdahalesi

##### Biotin:

Biotin, biotin / streptavidin etkileşimine dayanan laboratuvar testlerine müdahale edebilir, teste bağlı olarak hatalı bir şekilde azalmış veya hatalı bir şekilde artmış test sonuçlarına yol açabilir. Müdahale riski çocuklarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda daha yüksektir ve daha yüksek dozlarla artar. Laboratuvar testlerinin sonuçları yorumlanırken, özellikle klinik durum ile uyumsuzluk gözlenirse biotinün olası müdahalesi dikkate alınmalıdır (örneğin, biotin alan asemptomatik hastalarda Graves hastalığını taklit eden tiroid testi sonuçları, biotin alan miyokard enfarktüsü hastalarda yanlış negatif troponin testi sonuçları). Müdahalenin şüpheli olduğu durumlarda, eğer varsa, biotin etkisine duyarlı olmayan alternatif testler kullanılmalıdır. Biotin alan hastalarda laboratuvar testleri istenirken laboratuvar personeline danışılmalıdır.

##### Askorbik asit:

Kan ve idrarda askorbik asit bulunması, test çubukları ve portatif glukoz ölçüm cihazlarını da içeren bazı idrar ve kan glukozu test sistemlerinde, kullanılan reaktiflere bağlı olarak yanlış yüksek veya düşük glukoz ölçümlerine yol açabilir. Vitaminlerden kaynaklanan olası müdahaleyi belirlemek için laboratuvar testleri hakkında teknik bilgiye başvurulmalıdır.

#### Anti-epileptik tıbbi ürünlerle eşzamanlı uygulama

TODAVİT içeriğinde folik asit bulunduğundan, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin veya primidon içeren anti-epileptik tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde kullanım sırasında önlemler alınması gerekir (Bkz. Bölüm 4.5).

#### Levodopa ile eşzamanlı uygulama

TODAVİT içeriğinde piridoksin bulunduğundan, L-Dopa'nın etkililiğini azaltabilmesi nedeniyle levodopa ile kombinasyon halinde kullanım sırasında önlemler alınması gerekir (Bkz. Bölüm 4.5).

TODAVİT, 11 yaşından büyük pediatrik hastalarda endikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### Yaşlılarda kullanım

Hepatik, renal veya kardiyak fonksiyonda azalma ve eşzamanlı hastalıklar ya da ilaç tedavisi daha yüksek sıklıkta görüldüğünden, genel olarak yaşlı hastalarda doz ayarlamaları dikkate alınmalıdır (dozun azaltılması ve/veya doz aralıklarının uzatılması). TODAVİT içeriğindeki spesifik vitaminler ile diğer ajanlar arasındaki etkileşimler uygun şekilde ele alınmalıdır.

#### Sodyum miktarı

TODAVİT, her flakonda 24 mg sodyum (1 mmol) içerir. Kontrollü sodyum diyeti uygulayan hastalarda bu durum dikkate alınmalıdır.

Diğer infüzyonluk çözeltilerle karıştırılmadan önce ve özellikle glukoz, elektrolit ve aminoasitler çözeltisinden oluşan ikili parenteral besin karışımları yanı sıra glukoz, elektrolit ve aminoasit çözeltisi ile lipidlerden oluşan üçlü karışımları içeren torbalara TODAVİT'in eklendiği durumlarda geçimlilik test edilmelidir (Bkz. Bölüm 6.2).

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

TODAVİT içeriğindeki spesifik vitaminler ile diğer ajanlar arasındaki etkileşimler uygun şekilde ele alınmalıdır.

Bu tip etkileşimler aşağıdakileri içerir:

- Psödötümör serebriye neden olabilen ajanlar (belli tetrasiklinler dahil): Eşzamanlı A Vitamini uygulamasıyla psödötümör serebri riski artar.
- Alkol (kronik aşırı tüketim): A vitamini hepatotoksitesite riskini artırır.
- Antikonvülsanlar (fenitoin, fosfenitoin, fenobarbital ve primidon): Folik asit takviyesi serum antikonvülsan konsantrasyonunu azaltabilir ve epilepsi nöbeti riskini arttırabilir. Eşzamanlı folat kullanımında, antikonvülsanların plazma konsantrasyonları izlenmelidir. Folik asit takviyesi sırasında ve sonlandırılması ardından klinik denetim, nihai plazma düzeyi izlemi ve gerekiyorsa antikonvülsan dozunda ayarlama yapılmalıdır.
- Antitrombosit ajanlar (örneğin aspirin): E Vitamini, trombosit fonksiyonu inhibisyonunu arttırabilir.
- Aspirin (yüksek doz tedavi): Üriner atılımı arttırarak folik asit düzeyleri azaltabilir.
- Belli antikonvülsanlar (örneğin fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, valproat): Folat, piridoksin ve D vitamini eksikliklerine neden olabilir.
- Belli antiretroviral ajanlar: Efavirenz ve zidovurin gibi ajanlar D vitamini düzeylerinde azalmayla ilişkili bulunmuştur. Aktif D vitamini metaboliti oluşumunda azalma, proteaz inhibitörleriyle ilişkilendirilmiştir.
- Kloramfenikol: B<sub>12</sub> vitamini tedavisine hematolojik yanıtı inhibe edebilir.
- Deferoksamin: Suprafizyolojik C vitamini takviyesi nedeniyle artan demir mobilizasyonu, demir indüklü kalp yetmezliği riskini artırır. Spesifik önlemler için deferoksamin ürün bilgisine bakınız.
- Etionamid: Piridoksin eksikliğine neden olabilir.
- Floropirimidinler (5-florourasil, kapesitabin, tegafur): Folik asit ile kombinasyonda sitotoksite artar.
- Metotreksat, sülfasalazin, pirimetamin, triamteren, trimetoprim gibi folat antagonistleri ve yüksek doz çay kateşinleri: Folatın aktif metabolitlerine dönüşümünü bloke eder ve takviyenin etkililiğini azaltır.
- Folat antimetabolitleri (metotreksat, raltitreksed): Folik asit takviyesi, antimetabolit etkileri azaltabilir.
- Levodopa: Levodopa dekarboksilasyonu için B<sub>6</sub> vitaminine bağımlı enzim gerektiğinden, B<sub>6</sub> vitamini levodopanin etkililiğini azaltabilir. Bu etkileşimin önlenmesi için karbidopa gibi bir dopa-dekarboksilaz inhibitörü eklenebilir.
- Sikloserin, hidralazin, izoniazid, penisilamin, fenelzin dahil piridoksin antagonistleri:

- Piridoksin eksikliğine neden olabilir.
- Beksaroten dahil retinoidler: A vitaminiyle eşzamanlı kullanıldığında toksisite riskini artırır (Bkz. Bölüm 4.4).
- Teofilin: Piridoksin eksikliğine neden olabilir.
- Tipranavir oral çözeltisi: 116 IU/mL E vitamini içerir ve bu miktar, günlük önerilen alım miktarının üzerindedir.
- K Vitamini antagonistleri (örneğin varfarin): E vitamini nedeniyle antikoagülan etki artar.

#### Alfa 1-Asit Glikoproteine (AAG) Bağlanan İlaçlar

İnsan serumu kullanılan bir *in vitro* çalışmada; erişkinlerde TODAVİT bolus enjeksiyonunun sağladığı glikolik asit serum konsantrasyonunun yaklaşık 4 katı glikolik asit konsantrasyonları, alfa 1-asit glikoproteine (AAG) bağlandığı bilinen belli ilaçların bağlanmayan fraksiyonlarını %50-%80 arttırmıştır.

Standart TODAVİT dozunda bulunan glikolik asit miktarının (karma misel bileşeni olarak) yavaş intravenöz enjeksiyonla, intramusküler enjeksiyonla veya daha uzun süreli infüzyonla uygulanması durumunda bu etkinin klinik açıdan önem taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir.

TODAVİT ile birlikte AAG'ye bağlanan ilaçları alan hastalar, bu ilaçlara yanıtındaki artışlar açısından yakından izlenmelidir. Söz konusu ilaçlar propranolol, prazosin ve çok sayıda diğer ilacı içerir.

#### İlave Vitamin Takviyesi İle Etkileşimler

Bazı ilaçlar, TODAVİT ile sağlanan dozlardan belirgin olarak yüksek dozlardaki belli vitaminlerle etkileşim gösterebilir. Birden fazla kaynaktan vitamin alan hastalarda bu durum dikkate alınmalı ve mümkün olduğunda, hastalar bu tip etkileşimler açısından izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Bu etkileşimler aşağıdakileri içerir:

- Amiodaron: Eşzamanlı B<sub>6</sub> vitamini kullanımı amiodaron indüklü ışığa duyarlılığı arttırabilir.
- Antikoagülan etkilere sahip ajanlar (absiksimab, klopidoğrel, heparin, varfarin gibi): Yüksek doz A vitamini ile ilişkili ilave kanama riski nedeniyle kanama riskinde artış.
- Karbamazepin: Yüksek dozlarda nikotinamid ile ilişkili metabolizma inhibisyonu.
- Aktivite için reaktif oksijen türlerinin üretilmesine bağımlı kemoterapötik ajanlar: Yüksek dozlarda E vitamininin antioksidan etkileri nedeniyle kemoterapötik aktivitenin olası inhibisyonu.
- İnsülin, antidiyabetik ajanlar: İnsülin duyarlılığında, yüksek dozlarda nikotinamid ile ilişkili azalma.
- Demir: Yüksek doz E vitamini takviyesi, anemik hastalarda hematolojik yanıtı azaltabilir.
- Oral kontraseptifler (kombine hormon tipleri): Yüksek dozlarda C vitamini, menstrüasyonlar arası kanama ve kontrasepsiyon başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir.
- Fenobarbital: Yüksek dozlarda piridoksin ile ilişkili metabolizma artışı/düşük serum düzeyleri ve düşük etki.
- Fenitoin, fosfenitoin: Yüksek dozlarda piridoksin ile ilişkili düşük serum düzeyleri.

- Primidon: Yüksek dozlarda nikotinamid ile ilişkili olarak fenobarbital metabolizmasında azalma ve primidon düzeylerinde artış.
- Folik asit: TODAVİT içerisindeki folik asit pernisiyöz anemiye gizleyebilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

TODAVİT'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

Oral kontraseptif (kombine hormon tipleri) kullanımı ile birlikte yüksek dozlarda C vitamini alınması kontrasepsiyon başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

#### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik sırasında TODAVİT kullanımı ile ilgili herhangi bir güvenlik verisi mevcut değildir. TODAVİT'in gebelik ve emzirme sırasında kullanımı yalnızca mutlaka gerekli olduğunda (potansiyel yararları, yalnızca fetüse ilişkin risklerden yüksek ise) önerilmektedir.

Bu tıbbi ürün, vitamin doz aşımının önlenmesi için endikasyona ve dozlara uyulması şartıyla, gebelik sırasında reçete edilebilir.

#### **Laktasyon dönemi**

Yenidoğanlardaki A vitamini doz aşımı riski nedeniyle, emzirme sırasında kullanılması önerilmemektedir.

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Erkek veya kadın hastalarda fertilite açısından TODAVİT kullanımı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonlarının sıklık sınıflandırması şu şekildedir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek, izole raporlar dahil ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Solunum sıkıntısı, göğüste rahatsızlık, boğazda daralma, ürtiker, döküntü, eritem, epigastrik rahatsızlık yanı sıra ölümcül sonuçlanan kardiyak arrest ve anafilaktik reaksiyonlar gibi belirtilerle görülen sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları

#### Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: A Vitamini artışı<sup>a,b</sup>, retinol bağlayıcı protein artışı<sup>b</sup>

#### Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Disgözi (metalik tat)

#### Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Taşikardi

#### Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Taşipne

#### Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Bilinmiyor: İshal

#### Hepatobiliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Transaminazlarda artış, izole alanin aminotransferaz artışı<sup>c</sup> glutamat dehidrojenaz artışı, kan alkali fosfataz artışı, safra asitlerinde artış<sup>d</sup>, gama glutamiltransferaz artışı

#### Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Pruritus

#### Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon/İnfüzyon bölgesinde ağrı

Bilinmiyor: Pireksi, jeneralize ağrı, infüzyon bölgesi reaksiyonları; yani yanma hissi, Döküntü

a) A hipervitaminozu semptomları bildirilmemiştir

b) Parenteral besin içinde TODAVİT alan 20 hastanın 8'inde, uygulamanın 45. gününde plazma A vitamini düzeylerinde artış bildirilmiştir. Ürünün uygulandığı 45. günden 90. güne kadar yüksek A vitamini değerleri sabit kalmıştır (maksimum gözlenen değer 90. günde 3,6 mikromol/L; normal değerler: 1 ila 2,6 mikromol/L). Ayrıca, retinol bağlayıcı

- proteininde (RBP) ortalama bir artış saptanmıştır. 90. günde maksimum gözlenen RBP değeri olarak 60 mg/L bildirilmiştir (normal değerler: 30 ila 50 mg/L).
- c) İnflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında izole alanin aminotransferaz artışları bildirilmiştir. TODAVİT, parenteral beslenme yokluğunda intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır.
- d) TODAVİT alan hastalarda parenteral beslenmenin ilk döneminde, glikolik asit dahil toplam ve münferit safra asitlerinde artış olduğu bildirilmiştir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Vitaminlerin (özellikle A, B<sub>6</sub>, D ve E) akut veya kronik doz aşımı semptomatik hipervitaminoza yol açabilir.

Hastanın birden fazla kaynaktan vitamin aldığı ve toplam vitamin takviyesinin bireysel gereksinimlerine uygun olmadığı durumlarda ve hipervitaminoza duyarlılığı yüksek olan hastalarda doz aşımı riski özellikle yüksektir (Bkz. Bölüm 4.4).

Vitamin doz aşımının tedavisi, vitamin uygulamasının sonlandırılmasını ve klinik açıdan gerekli diğer önlemlerin alınmasını kapsar.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

**Farmakoterapötik grup:** İntravenöz çözelti eklentileri, vitaminler

**ATC kodu:**B05XC

TODAVİT steril enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra parenteral yoldan kullanıma uygun liyofilize bir multivitamin preparatıdır.

TODAVİT, suda çözünen ve yağda çözünen vitaminlerin dengeli bir karışımıdır ve parenteral beslenme sırasında günlük gereksinimleri sağlar. TODAVİT; erişkinlerin ve 11 yaş ve üzeri çocukların metabolizmasında esas olan, K vitamini dışında, suda çözünen 9 ve yağda çözünen 3 vitamini içerir. Bileşenleri, FDA'nın devraldığı AMA (Amerikan Tıp Birliği) önerilerine uygundur. TODAVİT, karma misel olarak adlandırılan fizyolojik bir yardımcı madde sayesinde doğrudan intravenöz veya intramusküler yolla uygulanabilir.

TODAVİT'in farmakodinamik özellikleri, bileşiminde bulunan 12 vitamine ait özelliklerdir.

Preparatın asiditesi, sulandırıldıktan sonra pH'ı 5-7 olacak şekilde sodyum hidroksit ve hidroklorik asitle ayarlanmıştır.

TODAVİT bileşimindeki vitaminler vücutta birçok metabolik süreç için az miktarlarda gerekli olan organik maddelerdir. Vücutta hiç sentezlenmezler veya yetersiz ve çok az miktarda sentezlenirler.

Vitaminler suda çözünen ve yağda çözünenler olarak sınıflandırılabilirler:

- A, D, E, K vitaminleri yağda çözünen vitaminlerdir.
- Biotin, folik asit, niasin, pantotenik asit, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminleri ile C vitamini ise suda çözünen vitaminler olarak sınıflandırılır.

Vitamin eksiklikleri genellikle diyetle yetersiz alım sonrası veya hamilelik gibi artmış ihtiyaç sonrası gelişebileceği gibi emilim, kullanım veya atılım gibi metabolizma bozukluklarının görüldüğü hastalıklar sırasında da (kronik alkolizm, hipertiroidizm, kaşeksi, ağır hastalıklar veya yaralanmalar gibi) gelişebilir.

Vitamin preparatları, klinik olarak spesifik vitamin eksikliklerinin önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilir.

Bir vitamin eksikliği olduğunda genellikle diğer vitamin eksiklikleri (klinik veya subklinik olarak) eşlik eder. Bu yüzden, multivitamin preparatlarının kullanımı bu hastalarda faydalı olabilir.

Yüksek miktarlarda vitamin kullanımı, birçok hastalıkta önerilmektedir. Fakat bu kullanımın yararı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Suda çözünen vitaminlerin fazla miktarlarda alınımı, idrarla atılmaları sebebiyle çok az etkiye sahiptir. Yağda çözünen vitaminlerin fazla miktarlarda alınımı ise vücutta birikmelerinden dolayı tehlikelidir.

Suda çözünen vitaminler özellikle ışığa maruz kalan çözeltilerde olmak üzere seyretiltiklerinde degrade olmaya eğilimlidirler. Vitaminlerin beslenme karışımlarına ilavesi infüzyondan hemen önce yapılmalıdır. Karışım hazırlandıktan sonra genellikle 24 saat içerisinde kullanılmalı ve ışıktan korunmalıdır.

A vitamini:

- Vücutta 3 şekilde bulunur: retinol, retinoik asit ve retinal.
- A vitamininin fizyolojik görevleri karışıktır: hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda, görme ve üreme fonksiyonlarında ve steroid metabolizmasında görev alır.

D vitamini:

- Fosfor ve kalsiyum homeostazisinde rol alır.
- Bağırsak, kemikler ve böbrekteki spesifik transport mekanizmalarını stimüle eder ve serum kalsiyum, fosfor seviyelerini artırır.
- D vitamininin başlıca etkileri şunlardır:
  - Kalsiyum ve fosforun bağırsaktan aktif transportunun stimülasyonu
  - Kalsiyum ve fosforun kemikten resorpsiyonlarının stimülasyonu
  - Kalsiyumun renal reabsorpsiyonunun stimülasyonu.

E vitamini:

- Temel fonksiyonu bir antioksidan olarak hücrel metabolizmada bazı temel moleküllerin oksidasyondan korunması ve hücre membranlarının stabilizasyonudur.
- A vitaminini ve karotenleri oksidasyondan korur.
- Eritrositlerdeki hemoglobulin molekülünün “hem” bölümünün sentezinin düzenlenmesinde rol alır.

B<sub>1</sub> vitamini (tiamin):

- Vücutta az miktarda depo halde bulunur.
- Oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonlarında koenzim olarak görev alır.
- Enerji metabolizmasındaki reaksiyonlar için gereklidir.
- Aktif şekli olan tiamin-pirofosfat (TPP) karbonhidrat metabolizması ve nöral iletimde görev alır.

B<sub>2</sub> vitamini (riboflavin):

- Fosforilasyona uğrayarak, bazı enzimlerin prostetik grubu olan flavin monoökleotid (FMN) ve flavin adenin dinökleotid (FAD) isimli iki fosfor esterinin oluşumuna yol açar. Bu flavoproteinlerin, değişik substratların degradasyonunda önemli görevleri vardır.
- Hücrel enerji üreten enzimatik reaksiyonlarda görev alır (Krebs döngüsü, solunum zinciri, yağ asitlerinin ve pürin metabolizması).

Niasin (nikotinik asit):

- Aktif şekli; nikotinamid adenin dinökleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinökleotid fosfat (NADP) isimli iki koenzimdir.
- Bu iki koenzim hidrojen alıcısı ve vericisi görevi görürler. Karbonhidratların, lipidlerin ve proteinlerin sentez ve degradasyonunda görev alırlar.

B<sub>5</sub> vitamini (pantotenik asit):

- Koenzim-A'nın bileşiminde yer alır. Özellikle şeker, yağ asitleri ve steroidlerin sentez ve degradasyon reaksiyonları olmak üzere birçok metabolik reaksiyonda görev alır.

B<sub>6</sub> vitamini:

- Birçok metabolik reaksiyonda görev alır.
- Aminoasitlerin metabolizmasında bir koenzim olarak dekarboksilasyon, transminasyon, deaminasyon ve transsülfürasyon reaksiyonları için gereklidir.

Biotin:

- Karbonhidratların, lipidlerin ve proteinlerin ara metabolizmalarında önemli göreve sahiptir.
- Karboksilasyon reaksiyonlarında önemli göreve sahiptir.
- Pürin, pirimidin ve bazı amino asitlerin (lösin, ornitin, sitrülün, metiyonin vb.) metabolizmasında görev alır.

Folik asit:

- Tek başına biyolojik aktiviteye sahip değildir. Biyolojik aktif şekli indirgenmiş şeklindedir.

- Folik asidin indirgenmiş şekli olan tetrahidrofolik asit, serin ve histidin metabolizmasının sonucunda oluşan monokarbonat gruplarının transferinde görev alan folik koenzimlerin tümünün ortak bir substratıdır.
- Metiyonin, pürin ve nükleik asitlerin sentezinde görev alır.
- B<sub>12</sub> vitamini pirimidinlerin ve DNA'nın sentezi için gereklidir.

C vitamini:

- Biyolojik fonksiyonları tam olarak henüz anlaşılamamıştır.
- Hidrojen iyonlarının transferine ve intraselüler oksidasyon-redüksiyon potansiyelinin düzenlenmesine katkıda bulunur.
- Amino asit, kolajen, ilaçların mikrozomal metabolizması, adrenerjik hormonların üretimi ve metabolizması ve folat metabolizması için gereklidir.
- Ayrıca bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasında ve antikor sentezinde görev alır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

TODAVİT'in farmakokinetik özellikleri, bileşimindeki 12 vitaminin özellikleriyle aynıdır.

### Genel özellikler

#### Emilim:

Ürün intravenöz yoldan verildiği için uygulanabilir değildir.

#### Dağılım:

- A vitamini:

A vitamini plazmada spesifik bir  $\alpha$ 1-globuline (retinol-bağlayan protein) bağlı durumda dolaşır.

Normal şartlarda vücutta yaklaşık 2 yıla kadar vücut gereksinimlerini karşılamaya yetecek miktarlarda A vitamini depolanmıştır. A vitamini esas olarak retinil palmitat olarak, az miktarlarda ise retinol ve retinal olarak karaciğerde depolanır. Karaciğer dışında daha az miktarlarda olmak üzere böbrek, akciğer, adrenal, retina ve intraperitoneal yağ dokusunda retinil palmitat olarak dağılır.

Plasentadan kolayca geçemez; süte dağılır.

- D<sub>3</sub> vitamini (kolekalsiferol):

Benzer kimyasal yapıya sahip kimyasal maddeler olan ve topluca D vitamini olarak adlandırılan D vitaminlerinin metabolitleri arasında al fakalsidiol (1-hidroksi kolekalsiferol), kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol), kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>), dihidrotaşisterol (DHT) ve ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>) yer alır. TODAVİT, normalde insan derisinde ultraviyole ışını ile üretilen kolekalsiferol (D<sub>3</sub> vitamini) içerir.

TODAVİT bileşimindeki kolekalsiferol karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferole metabolize olduktan sonra böbreklerde hidroksile edilerek, en aktif D vitamini formu olarak kabul edilen kalsitriole (1,25-dihidroksikolekalsiferol) dönüşür.

D<sub>3</sub> vitamini metabolitleri plazmada spesifik plazma proteinlerle taşınır ve plazmadaki terapötik etkinliklerini yaklaşık 3-5 gün devam ettirirler.

Plasentadan geçer; süte dağılır.

- E vitamini (alfa-tokoferol):  
Hızla tüm dokulara dağılır ve yağ dokusunda depolanır.  
E vitamini plasentadan geçer; süte dağılır.
- C vitamini (askorbik asit):  
Vücudun sulu kompartmanlarına dağılır. Adrenal kortekste, lökositlerde, trombositlerde ve hipofiz bezinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur.
- B<sub>1</sub> vitamini (tiamin):  
Tiamin, en yüksek konsantrasyonları karaciğer, beyin, böbrekler ve kalp dokusunda olmak üzere tüm dokularda yaygın olarak dağılıma uğrar. Alınan miktarları günlük gereksinimden fazla olduğunda dokulardaki düzeyi normalin 2-3 katı fazla olur.
- B<sub>2</sub> vitamini (riboflavin):  
Plazmada proteinlere bağlanma oranı %60'dır. Plazma proteinlerine riboflavin 5-fosfat (flavin mononükleotid [FMN]) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) olarak bağlanır.  
Riboflavin aralarında gastrointestinal mukoza hücreleri, eritrositler ve karaciğer dokusu olmak üzere birçok dokuda FMN ve FAD olarak yaygın bir şekilde dağılıma uğrar.  
Riboflavin yalnızca retina dokusunda serbest olarak depolanır; karaciğer, dalak böbrekler ve kalpte esas olarak FAD şeklinde kısıtlı bir depolanması vardır.  
Riboflavin plasentadan geçer; süte dağılır.
- B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin):  
B<sub>6</sub> vitamini piridoksin, piridoksal ve piridoksamın şeklinde birçok yiyecekte bulunan ve suda eriyebilen bir B kompleks vitaminidir. Gıdalarla alınan B<sub>6</sub> vitamininin bu formları insan vücudunda triptofan gibi bazı amino asitlerin metabolizması ile karbonhidrat ve lipid metabolizmasının, hem molekülüyle bir inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın sentezinde esansiyel ko-enzimler olan piridoksal fosfat ve piridoksamın fosfata dönüşür. TODAVİT'in bileşiminde bulunan piridoksin hidroklorür plazmada proteinlere bağlanmaz. Esas olarak karaciğerde ve daha az olarak kas ve beyin dokusunda depolanır.
- B<sub>12</sub> vitamini (siyanokobalamin):  
B<sub>12</sub> vitamini kobalt içeren B grubundan bir vitamindir. Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin B<sub>12</sub> vitamininin sentetik formlarıdır.  
B<sub>12</sub> vitamini karaciğere, kemik iliğine ve diğer dokulara dağılır.  
B<sub>12</sub> vitamini plasentadan geçer; süte dağılır.
- B<sub>9</sub> vitamini (folik asit):  
Folatın serumda normal düzeyleri yaklaşık 5 ila 15 ng/mL; beyin-omurilik sıvısındaki normal düzeyleriye yaklaşık 16 ila 21 ng/mL'dir.
- B<sub>5</sub> vitamini (pantotenik asit):  
Tüm dokulara konsantrasyonu 2 ila 45 mcg/g olacak şekilde dağılır.
- B<sub>8</sub> vitamini (biotin):  
Biotin plazmada serbest olarak ya da proteinlere bağlı olarak bulunur; esas olarak karaciğerde depolanır.

- Nikotinamid:  
Aynı zamanda niasin amid olarak da bilinen nikotinamid, B<sub>3</sub> vitaminin (niasin) amidi. Nikotinamid B vitaminleri grubundan suda çözünen bir vitamindir. İnsan vücudunda niasin nikotinamide dönüşür ve bu nedenle vitamin işlevleri açısından her ikisi de aynı şekilde iş görür. Ancak nikotinamid niasinle aynı farmakolojik ve toksik etkilere sahip değildir ve erişkinlerde günlük 3 g'dan yüksek dozlarda karaciğere toksik etkiler olabilese de kolesterolü düşürmez veya yüz/boyunda kızarmaya (flushing) neden olmaz.

#### Biyotransformasyon:

- A vitamini:  
Oral yoldan alınan retinol esterleri gastrointestinal lümende pankreas enzimlerince hidrolize edilir. Retinol glukuronik asitle konjuge olur;  $\beta$ -glukuronid enterohepatik sirkülasyona girerek okside olur ve retinal ile retinoik aside dönüşür. Retinoik asit dekarboksilasyona uğrar ve glukronik asitle ileri konjugasyona uğrar. Retinol re-esterifiye olarak esas olarak retinil palmitata dönüşür.
- D<sub>3</sub> vitamini (kolekalsiferol):  
TODAVİT bileşimindeki kolekalsiferol karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferole metabolize olduktan sonra böbreklerde hidroksile edilerek, en aktif D vitamini formu olarak kabul edilen kalsitriole (1,25-dihidroksikolekalsiferol) dönüşür. Kalsitriolün değişik derecelerde D vitamini etkinliğinde bulunan birçok metaboliti olduğu belirlenmiştir. Bu metabolitler şunlardır:  $1\alpha, 25$ -dihidroksi-24-okzo-kolekalsiferol;  $1\alpha, 23, 25$ -trihidroksi-24-okzo-kolekalsiferol;  $1\alpha, 24R, 25$ -trihidroksikolekalsiferol;  $1\alpha, 25R$ -dihidroksikolekalsiferol- 26, 23S-lakton;  $1\alpha, 25S, 26$ -trihidroksikolekalsiferol;  $1\alpha, 25$ -dihidroksi-23-okzo-kolekalsiferol;  $1\alpha, 25R, 26$ -trihidroksi-23-okzo-kolekalsiferol ve  $1\alpha$ -hidroksi-23-karboksil-24, 25, 26, 27-tetranorkolekalsiferol.
- E vitamini (alfa-tokoferol):  
Esas olarak karaciğerde olmak üzere tokoferonik asidin glukuronidlerine ve bunun  $\gamma$ -laktonuna yoğun biçimde metabolize olur.
- C vitamini (askorbik asit):  
C vitamini, noradrenalin ve karnitin biyosentezi, peptit hormonların amitlenmesi ve tirozin metabolizmasında rol oynayan mono-oksigenaz ya da di-oksigenaz etkinliği olan enzimlerle etkileşerek elektron alıp verir. Bu nedenle gerçek bir metabolizasyondan bahsedilemez. Metaboliti sayılabilecek olan dehidro-askorbat, oksalik asit, 2-O-metil askorbat ve 2-ketoaskorbitol de vücuttan idrarla atılır.
- B<sub>1</sub> vitamini (tiyamin):  
Tiyamin, plazmada ATP olarak tiyamin pirofosfat (ko-karboksilaz) koenzimine hızla metabolize olur.
- B<sub>2</sub> vitamini (riboflavin):  
Gastrointestinal mukoza hücrelerinde, eritrositlerde ve karaciğerde fosforilasyona uğrayarak riboflavin 5-fosfata (flavin mononükleotid [FMN]) dönüşür; karaciğerde oluşan FMN ise yine karaciğerde flavin adenin dinükleotide (FAD) dönüşür.
- B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin):  
Piridoksin karaciğerde metabolize olarak 4-piridoksik asit metabolitine dönüşür.

- B<sub>9</sub> vitamini (folik asit):  
Folik asit karaciğerde 7,8-dihidrofolik aside daha sonra da 5,6,7,8-tetrahidrofolik aside dönüşür.
- Nikotinamid:  
Hücrelerde niasin, nikotinamide çok benzer yollarla nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADP) dönüşür. NAD<sup>+</sup> ve NADP<sup>+</sup> bir dizi oksidasyon-redüksiyon enzim reaksiyonunda koenzim olarak rol oynar.

#### Eliminasyon:

- A vitamini:  
Retinal, retinoik asit ve diğer suda eriyebilen metabolitler idrar ve feçesle atılır.  
Retinoik asit esas olarak safra eliminasyonu ile feçes ile atılır.  
Değişikliğe uğramamış retinol genel olarak idrarla atılmamaktadır.
- D<sub>3</sub> vitamini (kolekalsiferol):  
Kalsitriolün serumdaki eliminasyon yarılanma süresi 9-10 saattir.  
D vitaminleri böbreklerden elimine edilerek idrarla ve safra yoluyla elimine edilerek feçesle atılırlar.
- E vitamini (alfa-tokoferol):  
E vitamini esas olarak safra yoluyla elimine edilerek feçesle atılır.  
İdrarla atılımı da vardır.
- C vitamini (askorbik asit):  
Askorbik asitin ortalama yarılanma süresinin 16 ila 20 gün kadar olduğuna inanılmaktadır. C vitamini suda çözünen bir vitamin olduğundan idrarla atılır. Askorbik asidin böbreklerden atılım için eşik plazma değerlerinin 0,8 ila 1,4 mg/dl arasında olduğu düşünülür. Bu düzeylerin üzerindeki vitamin C böbreklerden süzülerek atılır.
- B<sub>1</sub> vitamini (tiyamin):  
Tiaminin fazlası idrarla atılır.
- B<sub>2</sub> vitamini (riboflavin):  
B<sub>2</sub> vitamininin oral ya da IM enjeksiyonu sonrası yarılanma süresi yaklaşık 66 ila 84 dakikadır. Uygulanan bir dozun %9 kadarı değişmeden atılır; kalanın nasıl elimine edildiği bilinmemektedir.
- B<sub>6</sub> vitamini (piridoksin):  
Plazma yarılanma süresi 15 ila 20 gün kadardır.  
Esas olarak idrarla 4-piridoksik asit metaboliti şeklinde atılır.
- B<sub>12</sub> vitamini (siyanokobalamin):  
B<sub>12</sub> vitaminin %50 ila %98'i idrarla atılır.
- B<sub>9</sub> vitamini (folik asit):  
Folik asitin %90'a kadar olan büyük bölümü idrarla ve az miktarlarda feçesle elimine edilir.
- B<sub>5</sub> vitamini (pantotenik asit):  
Yaklaşık %70'i idrarla atılır.
- B<sub>8</sub> vitamini (biotin):  
Biotin esas olarak idrarla değişmeden atılır.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bu konu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

- A vitamini:  
Pnömoni ve kronik nefritli hastalarda, değişikliğe uğramamış retinol da idrarla atılabilir.
- D<sub>3</sub> vitamini (kolekalsiferol):  
Nefritik sendromu olan ya da hemodiyaliz gören hastalarda serum D vitamini düzeyleri düşer ve dışardan alınan D vitaminlerinin plazmada en yüksek düzeylerine ulaşma zamanı uzar.
- B<sub>2</sub> vitamini (riboflavin):  
Hemodiyalizle eliminasyonu, böbreklerden normal yolla atılımından daha yavaştır.  
Yenidoğan bebeklerde üriner eliminasyon daha yavaş olmasına rağmen, atılan toplam miktar infantlardakiyle aynıdır.

### **Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)**

Uzun süreli parenteral beslenme sırasında TODAVİT alan hastalarda A, D ve E vitaminlerinin plazma konsantrasyonları normal düzeylerine gelir ve bu şekilde normal sınırları içinde idame eder.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

TODAVİT ile klinik öncesi güvenlik çalışması yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Glisin

Glikolik asit

Soya lesitini

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

- Geçimlilik çalışmalarının yapılmaması durumunda, bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.
- Aditifler, TODAVİT içeren parenteral besinlerle geçimsizlik gösterebilir.
- Diğer tıbbi ürünler veya maddeler eklenmeden önce, geçimlilikleri ve elde edilecek preparatın stabilitesi doğrulanmalıdır.
- Y-kateterde geçimsizlik gösteren ilaçların eşzamanlı uygulanması gerekiyorsa, ayrı IV hatlar yoluyla uygulama yapılmalıdır.
- TODAVİT içeriğindeki A vitamini ve tiamin, parenteral besin çözeltilerindeki bisülfidler (örneğin eklenen maddeler sonucu) reaksiyona girerek, A vitamini ve tiaminin bozunmasına yol açabilir.

- Çözeltinin pH değerindeki artış, bazı vitaminlerin bozunmasını arttırabilir. TODAVİT içeren karışımlara alkali çözeltiler eklenirken bu durum dikkate alınmalıdır. Karışımda kalsiyum konsantrasyonlarının artmasıyla, folik asit stabilitesi bozulabilir. Vitaminler ile belli antibiyotikler ve eser elementler dahil diğer tıbbi ürünler arasında birçok geçimsizlik tanımlanmıştır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunmuş olarak saklanmalıdır.

TODAVİT sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında, ışıktan korunmuş şekilde 6 saat süreyle ve buzdolabında 2-8 °C 24 saat süreyle etkinliğini kaybetmemesine rağmen, mümkün olan en kısa sürede kullanılması önerilir.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda 4 adet, bromobutil tıpa ve şeffaf flip off kapak ile kapatılmış amber renkli Tip 1 cam flakon yer alır.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği“ ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sulandırma ve parenteral besin karışımının bileşeni olarak ürünün kullanımı sırasında aseptik koşullara uyulmalıdır.

Flakonun sağlam olduğundan emin olunmalıdır.

Flakondan aktarmadan önce, TODAVİT tamamen çözünmelidir.

Sulandırılan çözelti berrak değilse ve ambalaj bütünlüğü bozulmuşsa ürün kullanılmamalıdır.

TODAVİT parenteral besin çözeltisine ekledikten sonra, anormal renk değişimi ve/veya çökelti, çözünmeyen kompleksler veya kristallerin oluşumu açısından kontrol edilmelidir.

TODAVİT’in parenteral besin karışımının bileşeni olarak kullanıldığı durumlarda nihai çözelti iyice karıştırılmalıdır.

Sulandırılan TODAVİT’in tamamı kullanılmadığında, kalan kısım imha edilmeli ve sonraki karışımlar için saklanmamalıdır.

Parenteral tıbbi ürünler, uygulamadan önce partiküllü madde ve anormal renk değişimi açısından, çözeltinin ve kabın izin verdiği ölçüde görsel olarak incelenmelidir.

Tüm parenteral besin çözeltilerinin uygulanması sırasında nihai filtre kullanılması önerilmektedir.

Şırınga kullanarak, 5 mL enjeksiyonluk çözelti suyunu veya %5 glukoz çözeltisini veya %0,9 sodyum klorür çözeltisini flakon içine enjekte ediniz.

Tozu çözündürmek için nazikçe karıştırınız.

Elde edilen çözelti sarı-turuncu renkte olmalıdır.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi

Sanayi Caddesi No:22/1 Ergene/ TEKİRDAĞ

Tel : 0282 675 14 04

Faks : 0282 675 14 05

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2019/689

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 19.12.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

.....