

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

Excipientes:

Lactose mono-hidratada	41,5925 mg
Sacarose	233,76 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, recém-nascidos e idosos) ou associadas a uma deficiência patológica ou induzida por fármacos.

4.2 Posologia e modo de administração

Um comprimido revestido por dia.

Engolir o comprimido revestido com água sem mastigar.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes.
Becozyme forte não está recomendado nas crianças com idades inferiores a 11 anos.
Becozyme forte está contra-indicado em caso de doenças associadas à retenção de ferro como a hemocromatose, talassémia e anemia sideroblástica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A coloração amarela da urina que se observa após administração do Becozyme forte é devida à presença da vitamina B2 (riboflavina) e não tem significado clínico.

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, doença péptica, gota, cálculos renais recorrentes, doentes sob terapêutica anticoagulante e hemofílicos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nos doentes com doença de Parkinson, o cloridrato de piridoxina (vitamina B6) contraria os efeitos terapêuticos da levodopa por acelerar o seu metabolismo periférico. Este efeito é evitado se se administrar concomitantemente carbidopa e levodopa. 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 tetraciclinas, 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.

4.6 Gravidez e aleitamento

Becozyme forte pode ser tomado durante a gravidez e a lactação. No entanto, a utilização de doses elevadas de vitamina B6 (piridoxina) durante a gravidez tem sido relacionada com a ocorrência de convulsões piridoxino-dependentes em recém-nascidos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Apesar da piridoxina não ser habitualmente tóxica, a administração prolongada de doses elevadas (500 mg – 6 g por dia) foi associada a neuropatia sensorial periférica, reversível após a descontinuação do tratamento.

Podem ocorrer perturbações gastrointestinais moderadas (diarreia e obstipação). Em casos isolados, estão descritas reacções de hipersensibilidade (exantema, asma, angioedema e urticária).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

As vitaminas do complexo B são componentes de sistemas enzimáticos que catalisam várias reacções do metabolismo glucídico, lipídico e proteico. Cada vitamina tem um papel biológico específico. A carência em vitaminas do complexo B origina deficiência em coenzimas conduzindo a perturbações metabólicas.

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 reacções metabólicas: descarboxilação de α -cetoácidos (ex. piruvato, α -cetogluturato 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 catalizador das reacções 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 compraz um grupo de 6 compostos: piridoxal (PL), piridoxina (PN), piridoxamina (PM) e as respectivas 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 respectivos 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, and desidratases. É coenzima da δ -aminolevulinato sintetase, a qual cataliza 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 reacção de fosforilação, estando também directamente 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 activas 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 óptico 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 actividade biológica da nicotinamida. A nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) e a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) actuam como aceitadores ou dadores de electrões em reacções redox biológicas. Adicionalmente, o NAD está também envolvido na reparação do DNA e na metabolização do cálcio. O aminoácido triptofano é convertido em parte a nicotinamida, contribuindo para as necessidade em niacina. A niacina está também envolvida na conversão de vitamina B2 e B6 nas suas formas activas.

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 esteróides, porfirinas, acetilcolina e nas reacções de acetilação no geral. A deficiência em ácido pantoténico afecta 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 proteína transportadora 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 activo 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 ingestões elevadas.

As cobalaminas podem ser absorvidas através de dois mecanismos diferentes: por transporte activo (mediado por proteínas) ou por difusão. Através do transporte activo, a passagem para a circulação ocorre cerca de 3-4 horas após a ingestão, com uma eficiência de 50% com doses até $10 \mu\text{g}$, 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 perniciososa), 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 activo. A absorção parece diminuir quando a ingestão atinge níveis dez vezes superiores ao RDA (Reference Daily Intake). O transporte do sangue para o coração, músculo e fígado ocorre por transporte activo, 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% da qual nos eritrócitos e nos leucócitos, estes últimos com concentrações cerca de dez 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 que 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 armazenagem, 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 quatro a cinco 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 actividade 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 (2-4 mg/ 100 g) concentrações 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.

Metabolismo:

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 hidrolizado 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 actuarem como coenzimas nas reacções de transaminação; o PLP actua 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 cofactor em dois tipos de reacções: as que contêm 5'-desoxiadenosine ligada covalentemente a átomos de cobalto (adenosilcobalamina), e as que têm um grupo metilo ligado ao átomo de cobalto central (metilcobalamina). A coenzima metilcobalamina cataliza a transmetilação do cofactor do ácido fólico para formar metionina. A desoxiadenosilcobalamina interfere na via de degradação de determinados aminoácidos.

No fígado, o excesso de niacina livre é metilada 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 activo 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.

Excreção:

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 seis 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 semi-vida é cerca de 16 dias. A riboflavina é excretada principalmente na forma não modificada, não tendo sido detectados produtos de decomposição nos tecidos ou urina. A excreção urinária de riboflavina é cerca de 200 μ g 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 bÍlis), sendo 65-75% re-absorvida no íleo através do mecanismo do factor intrínseco. Esta circulação entero-hepática está comprometida no caso de anemia perniciosa devido à ausência do factor 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 MNM excretadas na urina inferiores a <5,8 µmol/dia (0,8 mg/dia) são indicativos 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.

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, amido de arroz, talco, goma arábica, copolímero do ácido metacrílico-etacrilato, parafina sólida, parafina líquida, óxido vermelho de ferro (E172), óxido negro de ferro (E172), óxido amarelo de ferro (E172), essência de cacau, etilvanilina, polietilenoglicol 6000.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Rua Quinta do Pinheiro, 5
2794-003 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

05/2016

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Becozyme, associação, xarope

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 5 ml de xarope contém:

Vitamina B1 (cloridrato de tiamina)	5 mg
Vitamina B2 (fosfato sódico de riboflavina)	2 mg
Nicotinamida	20 mg
Vitamina B6 (cloridrato de piridoxina)	2 mg
Dexpantenol	3 mg

Excipientes:

Sacarose 2,5 g por 5 ml de xarope

Etanol 96%q.s.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Xarope

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos: 1-2 colheres de sobremesa (5 – 10 ml) de xarope por dia.

Crianças: 1/2 – 1 colher de sobremesa (2,5 – 5 ml) de xarope por dia.

O xarope pode ser tomado tal como se apresenta ou diluído com água, sumos ou misturado com alimentos pouco consistentes.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes.

Becozyme xarope está contra-indicado em caso de doenças associadas à retenção de ferro como a hemocromatose, talassémia e anemia sideroblástica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A coloração amarela da urina que se observa após administração do Becozyme é devida à presença da vitamina B2 (riboflavina) e não tem significado clínico.

Becozyme xarope contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Nos doentes diabéticos deve ter-se em consideração que 5 ml de xarope contém 2,5 g de sacarose.

Becozyme xarope contém pequenas quantidades de etanol (álcool), inferior a 100 mg por dose.

Becozyme xarope 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, doença péptica, gota, cálculos renais recorrentes, doentes sob terapêutica anticoagulante e hemofílicos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Nos doentes com doença de Parkinson, o cloridrato de piridoxina (vitamina B6) contraria os efeitos terapêuticos da levodopa por acelerar o seu metabolismo periférico. Este efeito é evitado se se administrar concomitantemente carbidopa e levodopa.

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

O álcool interfere com a absorção intestinal da riboflavina.

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.

4.6 Gravidez e aleitamento

Becozyme xarope pode ser tomado durante a gravidez e a lactação. No entanto, a utilização de doses elevadas de vitamina B6 (piridoxina) durante a gravidez tem sido relacionada com a ocorrência de convulsões piridoxino-dependentes em recém-nascidos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Apesar da piridoxina não ser habitualmente tóxica, a administração prolongada de doses elevadas (500 mg – 6 g por dia) foi associada a neuropatia sensorial periférica, reversível após a descontinuação do tratamento.

Podem ocorrer perturbações gastrointestinais moderadas (diarreia e obstipação). Em casos isolados, encontram-se descritas reacções de hipersensibilidade (exantema, asma, angioedema e urticária).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 11.3.1.3 – Associações de vitaminas

Código ATC: A11EA

As vitaminas do complexo B são componentes de sistemas enzimáticos que catalisam várias reacções do metabolismo glucídico, lipídico e proteico. Cada vitamina tem um papel biológico específico. A carência em vitaminas do complexo B origina deficiência em coenzimas conduzindo a perturbações metabólicas.

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 reacções 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 catalizador das reacções 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 compraz um grupo de 6 compostos: piridoxal (PL), piridoxina (PN), piridoxamina (PM) e as respectivas 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 respectivos 5'-O- β -glucosídeos. 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, and desidratases. É coenzima da δ -aminolevulinato sintetase, a qual cataliza 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 reacção de fosforilação, estando também directamente envolvido na catálise.

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

O ácido pantoténico desempenha um papel importante na libertação de energia a partir dos hidratos de carbono, na gluconeogenese, na síntese e degradação de ácidos gordos, bem como na síntese de compostos vitais tais como esteróides, porfirinas, acetilcolina e nas reacções de acetilação no geral. A deficiência em ácido pantoténico afecta 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 xarope. 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 proteína transportadora 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 activo 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 ingestões elevadas.

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.

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 activo. A absorção parece diminuir quando a ingestão atinge níveis dez vezes superiores ao RDA (Reference Daily Intake). O transporte do sangue para o coração, músculo e fígado ocorre por transporte activo, 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% da qual nos eritrócitos e nos leucócitos, estes últimos com concentrações cerca de dez 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 que 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 armazenagem, 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 quatro a cinco vezes superior à do plasma.

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.

São encontradas elevadas (2-4 mg/ 100 g) concentrações 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.

Metabolismo:

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 hidrolizado 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 actuarem como coenzimas nas reacções de transaminação; o PLP actua 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.

No fígado, o excesso de niacina livre é metilada 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 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 activo 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.

Excreção:

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 seis 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 semi-vida é cerca de 16 dias. A riboflavina é excretada principalmente na forma não modificada, não tendo sido detectados produtos de decomposição nos tecidos ou urina. A excreção urinária de riboflavina é cerca de 200 μ g em 24 horas no adulto normal. No caso de deficiência em riboflavina, este valor diminui para 40-70 μ g 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.

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 MNM excretadas na urina inferiores a <5,8 µmol/dia (0,8 mg/dia) são indicativos de deficiência em niacina.

Na urina é excretado ácido pantoténico na forma livre.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Benzoato de sódio, sacarose, glicerol, propilenoglicol, ácido cítrico anidro, Aroma de Tutti-Frutti P0621039 (aroma de tutti-frutti, triacetina, etanol 96%) e água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro com 100 ml de xarope.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Rua da Quinta do Pinheiro, 5
2794-003 Carnaxide
Portugal

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

Nº de registo: 8901009 – 100 ml xarope, associação, frasco de vidro âmbar - tipo III

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

Data da primeira autorização: 10 Agosto 1981
Data de revisão: 17 Fevereiro 2000
Data da última renovação: 21 de Outubro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2016