

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Neurobion® forte, 100 mg/200 mg/0,2 mg, obložene tablete

INN: tiamin/ piridoksin/ cijanokobalamin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži:

- 100 mg tiamin-disulfida (vitamin B1 disulfida)
- 200 mg piridoksin-hidrohlorida (vitamin B6) i
- 0,20 mg cijanokobalamina (vitamin B12)

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: saharoza.

Jedna tableta sadrži 133,22 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta

Skoro bela, sjajna, okrugla, bikonveksna obložena tableta, debljine oko 6,2 mm i prečnika oko 12,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Neurološka oboljenja povezana sa nedostatkom vitamina B kompleksa. Lek Neurobion forte, obložene tablete su namenjene za odrasle.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jedna obložena tableta dnevno. U pojedinačnim slučajevima, doza se može povećati na jednu obloženu tabletu tri puta dnevno.

Trajanje terapije

Lekar treba da odluči o trajanju primene leka.

Nakon najviše četiri nedelje, lekar treba da odluči da li je potrebno smanjiti dozu (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Lek Neurobion forte ne sme se primenjivati kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina) (videti odeljak 4.3).

Način primene

Lek Neurobion forte, obložene tablete, treba progutati cele sa puno tečnosti nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Lek Neurobion forte, obložene tablete, se ne smeju primenjivati kod dece i adolescenata (mlađih od 18

godina) zbog velikog sadržaja aktivne supstance.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri primeni leka

Klinička slika kao i laboratorijski parametri funikularne mijeloze ili perniciozne anemije može biti manje specifična tokom primene vitamina B12.

Ukoliko se pojave simptomi periferne senzorne neuropatije (parestezija), potrebno je izvršiti ponovnu procenu doze i ukoliko je neophodno, obustaviti terapiju. Neuropatije su bile registrovane kod dugotrajnih primena (duže od 6-12 meseci) sa dnevnim dozama preko 50 mg vitamina B6, kao i kod kratkotrajne primene (preko 2 meseca) sa dnevnim dozama vitamina B6 većim od 1 grama. Preporučljivo je pratiti pacijenta kod dugotrajne primene leka.

Terapija vitaminom B12 može dovesti do poboljšanja megaloblastne anemije uzrokovane nedostatkom folata i time maskirati njenu dijagnozu.

Ovaj lek sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galatoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Tiamin se inaktivira u prisustvu 5-fluorouracila jer 5-fluorouracil kompetitivno inhibira fosforilaciju tiamina u tiamin pirofosfat.

Antacidi smanjuju resorpciju tiamina.

Dijuretici Henleove petlje, npr. furosemid, koji inhibiraju tubularnu reapsorpciju, mogu povećati ekskreciju tiamina tokom dugotrajne primene što može dovesti do smanjenja koncentracije tiamina u krvi.

Ukoliko se primenjuje istovremeno sa L-dopa, vitamin B6 može smanjiti efekat L-dope.

Istovremena primena sa antagonistima piridoksina (npr: izoniazid (INH), hidralazin, D-penicilamin ili cikloserin) može smanjiti efikasnost vitamina B6.

Alkohol i crni čaj smanjuju resorpciju tiamina.

Napici koja sadrže sulfite (npr. vino) povećavaju razgradnju tiamina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Tokom trudnoće i dojenja preporučena dnevna doza vitamina B1 je 1,4 mg, a vitamina B6 je 1,9 mg. Ove doze mogu biti prekoračene kod trudnica sa značajnim nedostatkom vitamina B1 i B6, jer bezbednost doza većih od preporučene dnevne doze nije još uvek utvrđena.

Postoje samo nedovoljna ispitivanja na životinjama o uticaju ovog leka na trudnoću, embrio-fetalni, prenatalni i postnatalni razvoj. Postojanje rizika za ljude nije poznato. Lek u trudnoći treba primenjivati tek nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika od strane lekara.

Dojenje

Vitamini B1, B6 i B12 se izlučuju u majčino mleko. Velike koncentracije vitamina B6 (600 mg dnevno) mogu da inhibiraju stvaranje majčinog mleka. Podaci o stepenu sekrecije u mleko na osnovu studija na

životinjama nisu poznati. Treba doneti odluku o tome da li obustaviti dojenje ili terapiju lekom Neurobion forte uzimajući u obzir koristi koje dojenje ima za razvoj deteta i koristi koje terapija ima za ženu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Neurobion forte nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Pošto je većina neželjenih dejstava zasnovana na spontanim postmarkentiškim izveštajima, precizna procena učestalosti nije uvek moguća. U tekstu koji sledi neželjena dejstva su klasifikovane prema klasi sistema organa i učestalosti javljanja. Procena neželjenih dejstava je zasnovana na sledećim grupama učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji imunskog sistema:

Veoma retko: reakcije preosetljivosti, kao što su znojenje, tahikardija i reakcije kože kao što su svrab i urtikarija.

Poremećaji nervnog sistema:

Nepoznato: dugotrajna primena (duže od 6-12 meseci) dnevne doze preko 50 mg vitamina B6 može izazvati perifernu senzornu neuropatiju. Ovi simptomi se postepeno poboljšavaju nakon prestanka uzimanja vitamina.

Gastrointestinalni poremećaji:

Nepoznato: gastrointestinalne smetnje kao što su mučnina, povraćanje, dijareja i nelagodnost u abdomenu.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Nepoznato: hromaturija („crvenkasti urin“, pojavio se tokom prvih 8 sati nakon ingestije, normalizacija se obično dešava nakon 48 sati).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Vitamin B1:

Tiamin ima širok terapijski raspon. Veoma velike intravenske doze (preko 10 g) izazivaju blokadu gangliona, slično dejstvu kurarea, i sprečavaju prenos nervnih impulsa.

Vitamin B6:

Toksični potencijal vitamina B6 se smatra veoma malim. Ipak, dugotrajna primena (duže od 6-12 meseci) dnevne doze preko 50 mg vitamina B6 može izazvati perifernu senzornu neuropatiju. Ovi simptomi se postepeno poboljšavaju nakon prestanka uzimanja vitamina.

Kontinuirana primena dnevne doze vitamina B6 veće od 1 g duže od dva meseca može izazvati neurotoksične efekte.

Neuropatiju sa ataksijom i poremećajima osetljivosti, cerebralne konvulzije sa promenama na EEG-u, kao i hipohromna anemija i seboreični dermatitis su bili opisani u pojedinačnim slučajevima posle primene preko 2 g na dan.

Vitamin B12:

Alergijske reakcije, ekcematozne promene na koži i benigni oblici akni su bili zapaženi kod parenteralne primene velikih doza (u retkim slučajevima i nakon oralne primene leka).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: vitamini; vitamin B1 monokomponentni i u kombinaciji sa vitaminima B6 i B12

ATC šifra: A11DB.

Tiamin (vitamin B1):

Tiamin pirofosfat je aktivna forma vitamina B1 i deluje kao koenzim za brojne enzime (npr: piruvat dehidrogenaza i transketolaza). Kao posledica toga, vitamin B1 ima primarno učešće u metabolizmu ugljenih hidrata, ali takođe igra ulogu u sintezi lipida i amino kiselina. Tiamin takođe učestvuje u sprovođenju nervnih impulsa.

Piridoksin (vitamin B6):

Piridoksal fosfat, biološki aktivna forma piridoksina, odlučujući je koenzim u metabolizmu aminokiselina. Učestvuje u formiranju fiziološki aktivnih amina (npr: serotonin, histamin, adrenalin) dekarboksilacijom, kao i u anaboličkim i kataboličkim procesima - transaminacijom.

Piridoksal fosfat igra vitalnu ulogu u centralnom nervnom sistemu, naročito u enzimski kontrolisanom metabolizmu neurotransmitera. Kao katalizator prvog koraka biosinteze sfingozina, piridoksal fosfat igra ključnu ulogu u metabolizmu sfingolipida. Sfingolipidi su esencijalna komponenta mijelinskog omotača nervnih ćelija.

Kobalamin (vitamin B12):

Vitamin B12 u svom aktivnom obliku (5-dezoskiadenosilkobalamin i metilkobalamin) učestvuje u enzimski katalizovano intramolekularnom uklanjanju vodonika i intramolekularnom prenosu metil grupa. Vitamin B12 takođe utiče na sintezu metionina (u bliskoj vezi sa sintezom nukleinskih kiselina), kao i na metabolizam lipida kroz konverziju propionske u sukcinsku kiselinu.

Vitamin B12 učestvuje u metilaciji mijelinskog baznog proteina, komponenti mijelinskog omotača nervnih ćelija. Metilacija povećava lipofilna svojstva mijelinskog baznog proteina čime podstiče njegovu jaču integraciju u mijelinski omotač.

Kombinacija vitamina B1, B6 i B12:

Na osnovu njihove povezane biohemijske strukture, vitamini B1, B6 i B12 imaju poseban značaj za metabolizam nervnog sistema, kako pojedinačno tako i zajedno. Studije na životinjama pokazuju da kombinacija kompleksa vitamina B podstiče regenerativne procese oštećenih nervnih puteva, što na kraju dovodi do bržeg oporavka funkcije i inervacije mišića. Kod pacova sa dijabetesom, primena kompleksa vitamina B je sprečila ili smanjila karakteristično nervno oštećenje i time sprečila narušavanje funkcija.

U nekoliko eksperimentalnih modela bola kod pacova, vitamini B1, B6 i B12 su pokazali antinociceptivno dejstvo, pri čemu je efekat kombinovane primene bio intenzivniji od efekta pojedinačno primenjenih vitamina.

5.2 Farmakokinetički podaci

Kombinovana primena vitamina B1, B6 i B12 nema efekta na farmakokinetiku pojedinačnih vitamina.

Tiamin (vitamin B1):

Oralno primenjen tiamin se transportuje putem dozno zavisnog transportnog mehanizma: aktivna resorpcija u koncentracijama do 2 mikromola i pasivna difuzija u koncentracijama većim od 2 mikromola.

U studijama sa radioaktivno obeleženim tiaminom pokazalo se da je resorpcija najviša u duodenumu, a nešto manja u gornjim i srednjim segmentima tankog creva. Resorpcije skoro da nema u želucu i u distalnim delovima tankog creva. Tiamin formiran u debelom crevu se ne resorbuje.

Nakon resorpcije u sluzokoži creva, tiamin se prenosi u jetru putem portalnog sistema. U jetri, tiamin se pomoću tiamin kinaze fosforiliše u tiamin pirofosfat (TPP) i tiamin trifosfat (TTP).

Poluvreme eliminacija tiamina je jedan sat u beta fazi. Osnovni proizvodi izlučivanja tiamina su: tiamin karboksilna kiselina, piramin, tiamin i brojni još neidentifikovani metaboliti (izlučivanje preko bubrega). Što je veći unos tiamina, to je količina tiamina koja se izlučuje putem urina ujednačenija u periodu od 4-6 sati.

Piridoksin (vitamin B6):

Vitamin B6 (piridoksin, piridoksal i piridoksamin) se brzo resorbuje, najviše u gornjem delu gastrointestinalnog trakta i prenosi se do organa i tkiva. Vitamini su vezani za albumin. Oko 80% piridoksal fosfata je vezano za proteine. Vitamin B6 prolazi u cerebrospinalnu tečnost, izlučuje se u majčino mleko i prolazi kroz placentnu barijeru. Glavni proizvod izlučivanja je 4-piridoksinska kiselina čija količina zavisi od primljene doze vitamina B6.

Cijanokobalamin (vitamin B12):

Resorpcija iz gastrointestinalnog trakta se bazira na 2 različita mehanizma:

- Oslobađa se pod dejstvom želudačne kiseline i odmah se vezuje za unutrašnji faktor i formira kompleks vitamina B12 i unutrašnjeg faktora.

- Nezavisno od unutrašnjeg faktora, pasivno ulazi u krvotok.

Studije sprovedene na zdravim dobrovoljcima pokazuju da se maksimalno 1,5 mikrograma oralno unetog vitamina B12 resorbuje preko unutrašnjeg faktora. Pri povećanju doze, resorpcija preko unutrašnjeg faktora dostiže zasićenje, a povećava se resorpcija indukovana difuzijom. Oko 90% kobalamina iz plazme je vezano za proteine (transkobalamini). Najveći deo vitamina B12 koji ne cirkuliše u krvi se deponuje u jetri. Vitamin B12 se prevashodno izlučuje u žuč, a najveći deo se reapsorbuje enterohepatičnom cirkulacijom. Ukoliko se kapacitet organizma da deponuje ovaj vitamin prevaziđe pri davanju velikih doza,

naročito, kod parenteralne primene, višak se izlučuje urinom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost vitamina B₁, B₆ i B₁₂ je veoma mala. Raspoloživi podaci ne ukazuju da postoji potencijalni rizik po ljude.

Dostupni literaturni podaci ne ukazuju na postojanje bilo kakvih kancerogenih, mutagenih, embriotoksičnih ili teratogenih svojstava vitamina B₁, B₆ i B₁₂.

Studije toksičnosti ponovljenih doza vitamina B₁ i B₁₂ nisu pokazale nikakve znake toksičnosti u vezi sa terapijom.

Vitamin B₆ u dozama od 20 mg/kg i 25 mg/kg dnevno kod pasa i pacova nije proizveo nikakve znake hronične toksičnosti. Produžena upotreba velikih doza vitamina B₆ je kod pasa i pacova izazvala neuropatiju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- magnezijum-stearat;
- metilceluloza;
- natrijum-skrobglikolat;
- želatin;
- manitol (E421);
- talk;
- glicerol 85%;
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- voda, prečišćena.

Omotač tablete:

- montanglikol vosak;
- želatin;
- metilceluloza;
- akacija (sušena raspršivanjem);
- glicerol 85%;
- povidon 25;
- kalcijum-karbonat;
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- kaolin, teški;
- titan-dioksid (E171);
- talk;
- saharoza

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanja

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVD-Alu) sa 10 obloženih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera (ukupno 20 obloženih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD

Bore Stankovica 2, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000457216 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 13.08.2018.

Datum obnove dozvole: 06.03.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2024.