

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Neurobion 100 mg /100 mg /1 mg otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

3 ml otopine za injekciju (1 ampula) sadrži:

- 100 mg tiaminklorida (vitamin B1)
- 100 mg piridoksinklorida (vitamin B6) i
- 1 mg cijanokobalamina (vitamin B12)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, crvena, sterilna, vodena otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Neurološka oboljenja kao posljedica teškog nedostatka vitamina B1, B6 i B12 koja se ne mogu liječiti oralnom terapijom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

U teškim (akutnim) slučajevima: jedna ampula dnevno do povlačenja akutnih simptoma.

Nakon poboljšanja simptoma: Jedna ampula 1-3 puta tjedno.

Za suportivno liječenje ili nastavak inicijalne terapije te prevenciju recidiva preporučuju se Neurobion forte 100 mg/200 mg / 0,2 mg obložene tablete.

##### *Pedijatrijska populacija*

Iskustvo s primjenom ovog lijeka u djece i adolescenata je ograničeno. Stoga se primjena ovog lijeka u djece i adolescenata ne preporučuje.

##### Način primjene

Neurobion otopina za injekciju namijenjena je primjeni u mišić, putem duboke intraglutealne injekcije.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Radi visoke koncentracije djelatnih tvari, Neurobion otopina za injekciju nije prikladna za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neurobion ne bi trebalo davati kod sumnje na nedostatak vitamina B12 bez potvrđene dijagnoze. U literaturi je opisana neuropatija kod dugotrajne primjene (6-12 mjeseci) vitamina B6 u količini većoj od 50 mg dnevno. Stoga se dugotrajna primjena treba provoditi pod redovnim liječničkim nadzorom.

Šprice i igle se ne smiju višekratno koristiti te se moraju primjereno zbrinuti odmah nakon primjene.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ampuli, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po ampuli, tj. zanemarive količine kalija.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oprez je potreban kod istodobne primjene sa sljedećim lijekovima:

- 5-fluorouracil inaktivira tiamin kompetitivnom inhibicijom fosforilacije tiamina u tiamin pirofosfat.
- L-dopa: kod istodobne primjene s vitaminom B6, a bez prisustva inhibitora dekarboksilaze, učinak L-dope može biti umanjen.
- antagonisti piridoksina, npr. izoniazid (INH), cikloserin, penicilamin, hidralazin mogu umanjiti djelotvornost vitamina B6: induciraju kemijsko inaktiviranje vitamina B6.
- diuretici Henleove petlje, npr. furosemid - kod dugotrajne primjene umanjuju tubularnu reapsorpciju, mogu ubrzati eliminaciju tiamina te tako razina tiamina u krvi može biti umanjena

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nisu poznati rizici povezani s primjenom ovog lijeka u trudnoći unutar preporučenih doza. Međutim, nisu raspoložive sistemske studije o primjeni ovog lijeka pri dozama koje prekoračuju dnevne potrebe. Stoga, o primjeni ovog lijeka tijekom trudnoće i dojenja, nadležni liječnik može odlučiti samo nakon pažljive procjene koristi prema riziku liječenja.

##### Dojenje

Vitamini B1, B6 i B12 izlučuju se u majčino mlijeko, ali rizici od predoziranja za dojenčad nisu poznati. U individualnim slučajevima, visoke doze vitamina B6, tj. veće od 600 mg dnevno, mogu inhibirati proizvodnju majčinog mlijeka.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neurobion otopina za injekciju ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način:

vrlo često:	≥ 1/10
često:	≥ 1/ 100 i <1/10
manje često:	≥ 1/1000i <1/100
rijetko:	≥ 1/ 10 000 i <1/1000
vrlo rijetko:	< 1/10 000
nepoznata učestalost:	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

##### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko:	anafilaktički šok
Nepoznata učestalost:	reakcije preosjetljivosti kao što su znojenje, tahikardija i kožne

reakcije uz svrbež i urtikariju.

#### Poremećaji probavnog sustava

Nepoznata učestalost: gastrointestinalne smetnje kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznata učestalost: Nakon primjene visokih parenteralnih doza vitamina B12, opisani su individualni slučajevi pojave akni ili ekcema.

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznata učestalost: reakcije na mjestu injektiranja

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznata učestalost: kromaturija („crvenkasto-smeđe“ obojenje mokraće koja se javlja unutar prvih 8 sati od primjene i obično nestaje unutar 48 sati).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

Terapijski raspon vitamina B1, B6 i B12 je širok. Uz pravilnu primjenu lijeka, do danas nisu opisani simptomi predoziranja.

#### *Simptomi predoziranja*

Kod ljudi, ekstremno visoke doze vitamina B1 (više od 10 g) imaju učinak blokiranja ganglija te učinak sličan učinku kurarea s inhibicijom provođenja živčanog impulsa u vegetativnom živčanom sustavu, radi povezivanja tiamina s nikotinskim receptorima. Hipervitaminoza nije primijećena čak niti kod primjene visokih doza vitamina B1 tijekom nekoliko mjeseci.

Produljeno predoziranje vitaminom B6, kao što je više od 1 gram dnevno uzimano u razdoblju duljem od dva mjeseca, može dovesti do neurotoksičnih učinaka.

Kod primjene više od 2 g dnevno opisani su neuropatija s ataksijom i poremećaj osjeta, cerebralne konvulzije s promjenama EEG-a i, u individualnim slučajevima, hipokromatska anemija i seboroični dermatitis. Simptomi predoziranja postupno se povlače nakon prestanka uzimanja vitamina.

#### Vitamin B12:

U visokim dozama, nakon parenteralne primjene primijećene su ekcematozne promjene na koži i benigne akne.

#### *Liječenje predoziranja*

Potrebno je primijeniti simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: kombinacija vitamina B1 s vitaminima B6 i B12, ATK oznaka: A11DB

Neurobion otopina za injekciju sadrži vitamine B1, B6 i B12 koji djeluju kao koenzimi, što ih čini esencijalnim tvarima za organizam. Njihova uloga u metabolizmu stanica perifernog i centralnog živčanog sustava te pratećih stanica u uskoj je vezi s održavanjem strukturnih i funkcionalnih svojstava živčanog sustava.

### **Tiamin (vitamin B1)**

Tiamin pirofosfat aktivni je oblik vitamina B1 i djeluje kao koenzim brojnih enzima (npr. piruvat dehidrogenaze i transketolaze). Sukladno, vitamin B1 primarno je uključen u metabolizam ugljikohidrata; međutim također igra ulogu u sintezi lipida i aminokiselina. Živčane stanice pokrivaju svoje zahtjeve za energijom isključivo putem enzimске oksidacije i dekarboksilacije glukoze, stoga je odgovarajuća opskrba vitaminom B1 od odlučujuće važnosti. Tiamin je također uključen u provođenje živčanih impulsa. Nadalje, eksperimentalno dobiveni rezultati ukazuju na analgetski učinak.

Primarni nedostatak tiamina radi nedovoljnog unosa uzrokuje beri beri bolest. Kronični, tzv. suhi beri beri uključuje perifernu neuropatiju, atrofiju i slabost mišića, paralizu. U akutnom obliku beri beri, tzv. mokri beri beri, srčanom zatajenju prethodi tahikardija, znojenje, vruća koža. Kod zatajenja srca opisani su teška dispneja, plućni ili periferni edem; hladnoća i cijanoza udova, zbog periferne vazokonstrikcije. Cerebralni beri beri ili Wernicke-Korsakoff sindrom (akutni hemoragijski poloencefalitis) uzrokovan je teškim, akutnim nedostatkom koji se nadovezuje na osnovni kronični nedostatak. Otkriveni su demijelizacija centralnog živčanog sustava, laktična acidoza i neurološki simptomi. U ranom stupnju simptomi uključuju mentalnu konfuziju, afoniju i konfabulaciju. Značajno se narušava cerebralna cirkulacija, dok se vaskularni otpor povećava. Neliječeni slučajevi dominantno vode u nistagmus, oftalmoplegiju, komu i fatalni ishod.

Sekundarni nedostatak tiamina može biti posljedica povećanih potreba za tiaminom (hipertiroidizam, trudnoća, dojenje ili povišena temperatura), smanjena apsorpcija (npr. produljena dijareja) i smanjeni stupanj iskorištenja (teški poremećaj jetre). Sva tri uzroka mogu biti posljedica alkoholizma. Kod niskog unosa tiamina, produljena infuzija dekstroze može inducirati nedostatak tiamina.

### **Piridoksin (vitamin B6)**

Piridoksal fosfat, biološki aktivni oblik piridoksina je važan koenzim u metabolizmu aminokiselina. Uključen je u formiranje biološki aktivnih amina (npr. serotonin, histamin, adrenalin) kroz procese dekarboksilacije kao i kataboličke i anaboličke procese kroz transaminaciju.

Piridoksal fosfat ima esencijalnu ulogu kod živčanog sustava, naročito u enzimatski kontroliranom metabolizmu neurotransmitera. Nadalje, kao katalizator u prvom stupnju biosinteze sfingozina, piridoksal fosfat također ima ključnu ulogu u metabolizmu sfingolipida. Sfingolipidi su esencijalni konstituenti mijelinske ovojnice koja obavlja živčane stanice. Eksperimentalni modeli na životinjama pokazali su da vitamin B6 ima analgetički učinak.

Primarni nedostatak piridoksina je rijedak. Sekundarni nedostatak često je uzrokovan malapsorpcijom, inaktivacijom uzrokovanom lijekovima, značajnim gubitkom i pojačanim metabolizmom. Nedostatak piridoksina može dovesti do konvulzija kod dojenčadi; kod odraslih može potaknuti anemiju, seboreični dermatitis, glositis, heilitis, perifernu neuropatiju. Povećani nedostatak piridoksina primijećen je kod alkoholizma, kongenitalne metaboličke disfunkcije (izlučivanje sljedećih tvari u organizam: cistation, homocistin, hiperoksal, ksanturenska kiselina), kongenitalno zatajenje srca, kronična groznica, gastrektomija, dugotrajna hemodijaliza, hipertiroidizam, infekcije, intestinalni poremećaji.

### **Kobalamin (vitamin B12)**

Vitamin B12 u svom aktivnom obliku (5-deoksiadenozil kobalamin i metil kobalamin) je uključen u enzimski katalizirano intramolekularno premještanje vodika i intramolekularni prijenos metilne skupine. Vitamin B12 također sudjeluje u sintezi metionina (usko povezano sa sintezom nukleinskih kiselina) te također u metabolizmu lipida putem konverzije propionske kiseline u sukcinu kiselinu.

Vitamin B12 uključen je u metilaciju bazičnog mijelinskog proteina, sastavnog dijela mijelinske ovojnice živčanog sustava. Metilacija poboljšava lipofilna svojstva bazičnog mijelinskog proteina što pak potiče povećanu integraciju u mijelinsku ovojnicu.

Primarni nedostatak vitamina B12 može biti posljedica stroge vegetarijanske prehrane, sekundarni nedostatak posljedica malapsorpcije (nedostatak unutarnjeg faktora, gastrektomije te poremećaja tankog crijeva) te metaboličkih poremećaja (izlučivanje homocisteina urinom). Nedostatak vitamina B12 može uzrokovati megaloblastičnu anemiju i neurološke simptome (degenerativne lezije perifernih živaca i leđne moždine, čineći tzv. funikularnu mijelozu).

Povećani zahtjevi za vitaminom B12 zamijećeni su kod alkoholizma, hipertiroidizma, u ranom djetinjstvu, kod parazitizma, alfa-talasemije i kronične groznice.

### **Kombinacija vitamina B1, B6 i B12**

Kao rezultat biokemijskih veza, vitamin B1, B6 i B12 imaju zasebno te u kombinaciji, naročitu važnost u metabolizmu živčanog sustava, što opravdava njihovu kombiniranu primjenu. Studije na životinjama pokazale su da kombinacija vitamina B-kompleksa ubrzava regenerativni proces oštećenih živčanih vlakana, što u konačnici vodi do pojačane obnove funkcije i inervacije mišića. U eksperimentalnom modelu šećerne bolesti u štakora, primjena vitamina B-kompleksa sprječavala je ili umanjivala karakteristična oštećenja živaca i tako suzbijala pogoršanje funkcionalnih svojstava.

Kod neuroloških poremećaja koji nisu povezani s nedostatkom vitamina (neuritis/neuralgija/mono-i polineuropatija, radikuloneuritis, lumbago, išijalgija, sindrom vratne kralježnice, sindrom brahijalnog plexusa, produljena terapija trigeminalne neuralgije, herpes zoster, suportivna terapija facijalne pareze), učinkovitost lijeka nije potvrđena odgovarajućim kliničkim studijama.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Ne očekuje se da bi kombinirana primjena vitamina B1, B6 i B12 imala negativan učinak na farmakokinetiku individualnih vitamina.

### **Tiamin (vitamin B1)**

Pretpostavlja se da vitamin B1 primijenjen oralno ima dvostruki transportni mehanizam ovisan o dozi, naime aktivna apsorpcija pri koncentracijama od do 2  $\mu$ mola i pasivna difuzija pri koncentracijama koje prelaze 2  $\mu$ mola. Sukladno ispitivanjima koja su koristila označeni tiamin, apsorpcija je viša u duodenalnoj petlji i pojavljuje se u manjem obimu u gornjim i srednjim segmentima tankog crijeva. U želucu i distalnim segmentima tankog crijeva gotovo da nema apsorpcije. Tiamin koji se formira u flori debelog crijeva se ne apsorbira. Nakon fosforilacije, apsorpcija tiamina odvija se u epitelijalnim stanicama: pretpostavlja se da je prolaz kroz stijenku crijeva potpomognut mehanizmom nosača. Nakon što se apsorbira putem sluznice crijeva, tiamin se transportira do jetre portalnom cirkulacijom. U jetri, tiamin se fosforilira do tiamin pirofosfata (TPP) i tiamin trifosfata (TTP) pomoću tiamin kinaze.

Poluvrijeme izlučivanja tiamina je 1 sat za beta fazu. Glavni oblici izlučivanja su: tiamin karboksilna kiselina, piramin, tiamin i brojni još neidentificirani metaboliti (izlučivanje putem bubrega). Što je veći unos tiamina, to je veće njegovo izlučivanje u neizmijenjenom obliku putem bubrega tijekom 4-6 sati.

### **Pridoksin (vitamin B6)**

Vitamin B6 (piridoksin, piridoksal i piridoksamin) se brzo apsorbira, pretežno u gornjem dijelu probavnog sustava te se transportira do organa i tkiva. Vitamini su vezani na albumin. Oko 80% piridoksal fosfata vezano je na proteine. Glavni produkt izlučivanja je 4-piridoksična kiselina; njena količina ovisi o dozi vitamina B6 koja je uzeta.

## **Kobalamin (vitamin B12)**

Apsorpcija vitamina B12 iz probavnog trakta odvija se putem dva mehanizma:

1. Vitamin B12 uzet hranom oslobađa se pod utjecajem želučane kiseline i odmah veže na unutarnji faktor te formira kompleks unutarnji faktor-vitamin B12.
2. Neovisno o intrinzičnom faktoru, vitamin B12 pasivno prolazi kroz krvotok putem neidentificiranog mehanizma (vjerojatno difuzija).

Prema ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, uz sudjelovanje unutarnjeg faktora, maksimalno se apsorbira 1,5 µg oralno uzetog vitamina B12. Pri povišenju doze, kod ulaska ovisnog o unutarnjem faktoru dostiže se točka zasićenja, nakon čega raste apsorpcija vitamina B12 putem difuzije.

Oko 90% kobalamina plazme vezano je na proteine (transkobalamin). Većina vitamina B12 koja ne cirkulira plazmom, pohranjena je u jetri.

Vitamin B12 uglavnom se izlučuje putem žuči i u najvećem se dijelu reapsorbira putem enterohepatičke cirkulacije.

Ako je kapacitet organizma premašen kao rezultat visoke doze, a naročito parenteralnom primjenom, udio koji nije zadržan izlučuje se urinom.

Ne očekuje se da će kombinacija navedenih vitamina imati učinka na farmakokinetiku lijeka.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Relevantni literaturni podaci ne upućuju na kancerogeno, mutageno, embriotoksično ili teratogeno svojstvo vitamina B1, B6 ili B12.

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze s vitaminima B1 i B12 nisu ukazala na toksičnost povezanu s davanjem ovih vitamina. Za vitamin B6 pri dozama od 20 mg/kg i 25 mg/kg dnevno, nije pronađena kronična toksičnost u pasa i štakora. Vitamin B6 u visokim dozama i nakon dugotrajne primjene inducirao je neuropatiju kod pasa i štakora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

kalijev cijanid  
natrijev hidroksid  
voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Ne preporučuje se primjena lijeka Neurobion otopina za injekciju zajedno s drugim lijekovima pomiješanim u zajedničkoj injekciji.

Vitamin B1 u potpunosti se razgrađuje u otopinama koje sadrže sulfite. Drugi vitamini, naročito cijanokobalamin, mogu biti inaktivirani u prisustvu razgradnih proizvoda vitamina B1.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku, na temperaturi između 2°C i 8°C. Ne zamrzavati.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

3 ml otopine u smeđim staklenim ampulama (staklo tipa I).  
3 ampule u kartonskoj kutiji.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

P&G Health Germany GmbH, Sulzbacher Strasse 40, 65824 Schwalbach am Taunus, Njemačka

#### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-687150760

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. svibnja 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. travnja 2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Travanj, 2020.