

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži:

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 1 tableta sadrži 133,22 mg saharoze; vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Gotovo bijela, sjajna, okrugla bikonveksna obložena tableta, debljine oko 6,2 mm i promjera oko 12,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje nedostatka vitamina B1, B6 i/ili B12.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu i trajanje terapije određuje liječnik, ovisno o stanju bolesnika.

Preporučena doza je jedna Neurobion forte obložena tableta jedan do tri puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Radi visoke koncentracije djelatnih tvari, Neurobion forte obložene tablete nisu prikladne za primjenu kod djece mlađe od 14 godina.

Način primjene

Neurobion forte obložene tablete treba uzeti tijekom ili nakon obroka i progutati bez žvakanja, s tekućinom. Nakon 4 tjedna primjene, nadležni će liječnik odlučiti o nastavku terapije.

4.3. Kontraindikacije

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

Nije prikladan za primjenu kod djece mlađe od 14 godina (vidjeti dio 4.2).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neurobion forte ne bi trebalo davati kod sumnje na nedostatak vitamina B12 bez potvrđene dijagnoze.

Neurobion forte sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oprez je potreban kod istodobne primjene sa sljedećim lijekovima:

- L-dopa: kod istodobne primjene s vitaminom B6, a bez prisustva inhibitora dekarboksilaze, učinak L-dope može biti umanjen.
- fenobarbiton, fenitoin: vitamin B6 smanjuje njihovu koncentraciju.
- antagonisti piridoksina, npr. izoniazid (INH), cikloserin, penicilamin, hidralazin mogu umanjiti djelotvornost vitamina B6: induciraju kemijsko inaktiviranje vitamina B6.
- neomicin, aminosalicilna kiselina, antagonisti receptora histamina H₂, kolhicin: reduciraju gastrointestinalnu apsorpciju vitamina B12.
- eritropoeza inducirana primjenom folne kiseline povećava potrebe tijela za vitaminom B12.
- 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 lijeka Neurobion forte obložene tablete u trudnoći unutar preporučenih doza.

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, t.j. veće od 600 mg dnevno, mogu inhibirati proizvodnju majčinog mlijeka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neurobion forte 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:	≥ 1/1000 i <1/100
rijetko:	≥ 1/ 10 000 i <1/1000
vrlo rijetko:	< 1/10 000
učestalost nije poznata:	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji imunološkog sustava

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 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, zbog 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 (progresivna senzorna neuropatija) koji se postupno povlače nakon prekida uzimanja vitamina.

Do sada nije opisana hipervitaminoza, simptomi predoziranja ili intoksikacije s vitaminom B12.

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 forte obložene tablete sadrže 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 poliencefalitis) 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 taminom (hipertiroidizam, trudnoća, dojenje ili povišena temperatura), smanjena apsorpcija (npr. produljena dijareja) i smanjeni stupanj iskorištenja (teški poremećaj rada 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 pleksusa, nastavna 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 μ mola i pasivna difuzija pri koncentracijama koje prelaze 2 μ 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 unutarnjem faktoru, vitamin B12 pasivno prolazi kroz krvotok putem neidentificiranog mehanizma (vjerojatno difuzija).

Prema studijama sa zdravim ispitanicima, uz sudjelovanje unutarnjeg faktora, maksimalno se apsorbira 1,5 μ g 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.

Okolo 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.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Studije toksičnosti ponovljene doze s vitaminima B1 i B12 nisu ukazale 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

Tabletna jezgra:

magnezijev stearat
metilceluloza
natrijev škroboglikolat
manitol (E421)
želatina
talk
glicerol (85 postotni)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
pročišćena voda.

Ovojnica tablete:

montanski glikolni vosak
želatina
metilceluloza
arapska guma osušena raspršivanjem
glicerol (85 postotni)
povidon
kalcijev karbonat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
kaolin, teški
titanijev dioksid (E171)
talk
saharoza.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 ili 100 tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al), u kartonskoj kutiji.
U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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-554925238

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.