

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕК

Неуробион форте – обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја обложена таблета содржи:

Тиамин дисулфид (витамин B ₁)	100 mg
Пиридоксин хидрохлорид (витамин B ₆)	200 mg
Цијанокобаламин (витамин B ₁₂)	200 µg

Експципиенси со познат ефект: содржи 133.22 mg сахароза и помалку од 1 mmol натриум.

За целосна листа на експципиенси види во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Обложени таблети

Бели, сјајни, округли, биконвексни обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Нарушувања на нервниот систем како резултат на недостаток на B витамини.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Една обложена таблета на ден. Во одредени случаи дозирањето може да се зголеми на една обложена таблета три пати на ден.

Начин на употреба

За перорална употреба

Обложените таблети треба да се проголтаат цели, без цвакање, со доволно течност после оброк.

Времетраење на терапија

Времетраењето на терапијата треба да биде одредено од страна на лекар.

Најрано после 4 недели треба да се донесе одлука дали дозата да остане иста или да биде намалена (види во делот 4.4 “Посебни предупредувања и претпазливост при употреба”).

Педијатриска популација

Заради високата содржина на активни супстанции Неуробион форте – обложени таблети не треба да се употребуваат кај деца и малолетни лица (<18 години) (види дел 4.3).



4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активните супстанции или на било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Неуробион форте – обложените таблети не треба да се употребуваат кај деца и адолесценти помлади од 18 години поради високата содржина на активните супстанции.

4.4 Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

Внес на витамин B₁₂ може да ја намали специфичноста на клиничките знаци и лабораториските параметри при дијагноза на фуникуларна миелоза и пернициозна анемија.

Доколку се појават знаци кои укажуваат на периферна сензорна невропатија (парестезија), дозата треба да се прилагоди или доколку е потребно да се прекине земањето на лекот. Забележана е појава на невропатии при долготрајна употреба на витамин B₆ (при употреба од 6 до 12 месеци) доколку дневната доза надминува 50 mg и исто така при краткотрајна употреба на витамин B₆ (2 месеци) на дози кои надминуваат 1g на ден. Поради тоа, при долготрајна употреба се препорачува периодична контрола.

Овој лек содржи сахароза. Пациенти со ретки наследни болести како што се интолеранција на фруктоза, глюкоза-галактоза малабсорпција или сахароза-изомалтоза инсуфициенција не треба да земаат Неуробион форте – обложени таблети.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, односно може да се смета за "без-натриумски".

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

- Тиамин се инактивира од 5-флуороурацил бидејќи 5-флуороурацил пројавува компетитивна инхибиција на фосфорилација на тиамин во тиамин пиродифосфат.
- Антацидите ја намалуваат абсорпцијата на тиамин.
- При долготраен третман со тиамин, диуретиците на Хенлиева петелка на пр. фуросемид, може да ја зголемат екскрецијата на тиамин преку инхибиција на тубуларната реабсорпција, со што може да го намалат нивото на тиамин.
- При истовремена употреба со L-допа, витамин B₆ може да го намали допаминскиот ефект.
- Истовремена употреба на антагонисти на пиридоксин (на пр. изониазид (INH), хидралазин, D-пенициламин или циклосерин) може да ја намали ефикасноста на витамин B₆.
- Алкохолот и црниот чај ја намалуваат абсорпцијата на тиамин.
- Пијалоци кои содржат сулфити (на пр. вино) придонесуваат за распаѓање на тиамин.

4.6 Плодност , бременост и доење

Бременост

За време на бременост и доење општата дневна препорачана доза е 1.4 mg за витамин B₁ и 1.9 mg за витамин B₆.

Ови дози може да се надминат само кај бремени пациентки кои манифестираат дефициенција на витамин Б₁ и витамин Б₆, бидејќи не е потврдена безбедноста на дози повисоки од препорачаната дневна доза.

Достапни се само несоодветни студии на животни во однос на влијанието на употреба на лекот за време на бременоста, ембрио-феталниот и пре- и постнаталниот развој. Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Употреба на овој лек за време на бременост е можна само по внимателна проценка на односот помеѓу користа и ризикот од страна на лекар.

Доење

Витамините Б₁, Б₆ и Б₁₂ се излучуваат преку млекото. Високи концентрации на витамин Б₆ (600 mg дневно) може да го инхибираат создавањето на мајчино млеко. Не се достапни експериментални податоци направени на животни за влијанието врз обемот на лачење во млекото. Затоа треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или третманот со Неуробион форте, со соодветно разгледување на придобивките од доењето за детето наспроти користа на доилката од третманот.

4.7 Влијание врз способноста на возење и ракување со машини

Неуробион форте – обложените таблети не влијаат на способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Бидејќи повеќето наведени несакани дејства се базирани на спонтани известувања после ставањето на производот во промет, фреквенцијата не може секогаш прецизно да се одреди. Подолу наведените несакани ефекти се класифицирани според органските системи каде се јавуваат и честотата. Проценката на честота на несаканите дејства се заснова на следново групирање:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Вообичаени ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Невообичаени ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Многу ретки ($< 1/10\ 000$)

Непознати (не може да се проценат од достапните податоци)

Нарушување на имуниот систем:

Многу ретки: Хиперсензитивни реакции како што се потење, тахикардија и кожни реакции како чешање и уртикарија.

Нарушувања на нервниот систем:

Непознати: Долготрајна употреба (повеќе од 6-12 месеци) на дневна доза поголема од 50mg витамин Б₆ може да предизвика периферна сензорна невропатија. Симптомите постепено се подобруваат по прекин на внес на витамините

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем:

Непознати: Гастроинтестинални тегоби како што се гадење, повраќање, дијареа и абдоминални потешкотии.

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем:

Непознати: Хроматурија (црвено- кафеаво обојување на урината се јавува по првите неколку часа после земањето на лекот, но истото вообичаено се нормализира после прекинување на земање на лекот.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства по ставање на лекот во промет е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените професионалци се молат да ги пријавуваат сите суспектни несакани дејства до Националниот центар за фармаковигиланца.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Витамин Б₁:

Тиаминот има широк терапевтски индекс. Многу високи интравенски дози (повеќе од 10g) ги блокираат ганглиите, слично како кураре ефект, и го потиснуваат преносот на нервни импулси во неуроните.

Витамин Б₆:

Токсичниот потенцијал на витаминот Б₆ се смета дека е многу низок. Сепак долготрајна употреба (подолго од 6-12 месеци) на дневни дози повисоки од 50 mg витамин Б₆ може да доведат до периферна сензорна невропатија со постепено подобрување на симптомите по прекинот на внес на витаминот.

Континуирана употреба на витамин Б₆ во период подолг од 2 месеци со дневни дози повисоки од 1g може да доведе до појава на невротоксични ефекти.

При употреба на повисоки дози од 2 g на ден забележани се невропатии со атаксија и нарушувања на сензитивноста, церебрални конвулзии со ЕЕГ промени и изолирани случаи на хипохромна анемија и себороичен дерматитис.

Витамин Б₁₂:

По високи дози на парентерална терапија (во ретки случаи исто и по орална употреба) забележани се алергиски реакции, егземаи кожен осип во форми на акни.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: Витамин Б₁ во комбинација со витамин Б₆ и витамин Б₁₂
АТС код: A11DB

Витамините тиамин (витамин Б₁), пиридоксин (витамин Б₆) и кобаламин (витамин Б₁₂) служат како коензими во интермедијарниот метаболизам на централниот и периферниот нервен систем.

Тие се есенцијални нутриенси кои телото не може само да ги синтетизира.

Тиамин (витамин Б₁):

Тиамин пирофосфат е активната форма на витамин Б₁ и делува како коензим на разни ензими (пр. пируват дехидрогеназа и транскетолаза). Оттука, витамин Б₁ е примарно вклучен во метаболизмот на јаглехидрати, но исто така има улога и во синтезата на липиди и аминокиселини. Тиаминот исто така учествува во преносот на нервните импулси.

Пиридоксин (витамин B₆):

Пиридоксал фосфат, биолошки активната форма на пиридоксин е клучен коензим во метаболизмот на аминокиселини. Преку процес на декарбоксилација учествува во формирањето на физиолошки активните амини (пр. серотонин, хистамин, адреналин), но исто така и во процес на трансминација во анаболичките и катаболичките процеси. Пиридоксал фосфат игра важна улога во централниот нервен систем, посебно во метаболизмот на неуротрансмитерите кои се контролирани од ензими. Како катализатор на првиот чекор на биосинтеза на сфингозин, пиридоксал фосфат игра клучна улога во метаболизмот на сфинголипиди. Сфинголипидите се основни компоненти на миелинската обвивка на нервните клетки.

Кобаламин (витамин B₁₂):

Витамин B₁₂ во својата активна форма (5-дезоксиаденозилкобаламин и метилкобаламин) е вклучен во ензимски катализираниот интрамолекуларен пренос на водородни јони и интрамолекуларниот пренос на метил групи. Витамин B₁₂ исто така има улога во синтезата на метионин (тесно поврзан со синтезата на нуклеински киселини) и исто така е вклучен во метаболизмот на липиди преку конверзација на пропаноична киселина до сукцинатна киселина.

Витамин B₁₂ е вклучен во метилација на основниот протеин миелин, составен дел на миелинската обвивка на нервните клетки. Со метилација се зголемуваат липофилните својства на основниот протеин миелин кој поттикнува поголема интеграција во миелинската обвивка.

Комбинација на витамин B₁, B₆ и B₁₂:

Како резултат на сродната биохемиската структура, витамините B₁, B₆ и B₁₂ се од посебно значење за метаболизмот на нервниот систем и како поединечни компоненти и во комбинација. Дополнително повеќето од афектираните групи на пациенти, како што се постарите пациенти, дијабетичарите и други, имаат дефициенција од сите три витамини.

Студии на животни покажале дека комбинација на витамини од B групата го забрзуваат процесот на регенерација на оштетени нервни патишта, при што доведуваат до побрзо враќање на нивната функција и мускулна инервација.

Кај глумци со дијабетес, употреба на витамини од B групата превенира или ги намалува карактеристичните нервни оштетувања и на тој начин го намалува оштетувањето на функционалните особини (антинеуропатски ефект).

При различни модели на болка кај глумци, употребата на витамин B₁, B₆ и B₁₂ покажала аналгетичен ефект со што ефикасноста на комбинацијата е поголема во однос на поедначна употреба на витамините.

5.2 Фармакокинетски особини

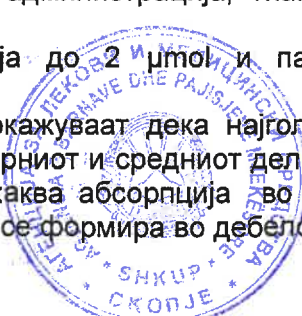
Истовремена употреба на витамините B₁, B₆ и B₁₂ не влијае на фармакокинетиката на витамините поединечно.

Тиамин (витамин B₁):

Во зависност од дозата при орална администрација, тиамин се пренесува со два механизми на транспорт:

активна абсорпција за концентрација до 2 μmol и пасивна дифузија доколку концентрацијата надминува 2 μmol .

Студии со радиообележан тиамин покажуваат дека најголем дел се абсорбира во дуоденумот, додека абсорпцијата во горниот и средниот дел на тенкото црево е нешто помала. Тешко се забележува било каква абсорпција во желудникот и во долните делови од тенкото црево. Тиаминот кој се формира во дебелото црево се абсорбира.



По абсорпцијата во интестиналната мукоза, тиамин се пренува до црниот дроб преку хепаталниот портален систем. Во црниот дроб со помош на тиамин киназа, тиамин се фосфорилира во тиамин пиродифосфат (TPP) и тиамин трифосфат (TTP).

Полувремето на елиминација на тиамин е околу 4 часа (1 час во бета фаза), додека биолошкиот полуживот во човечкото тело е помеѓу 9,5 и 18,5 дена.

Човечкото тело може да складира околу 20-30 mg на тиамин, главно во срцето, мозокот, црниот дроб и бубрезите). После 4-10 дена капацитетот за резервирање е многу ограничен заради брзата метаболизација. Примарни производи на екскреција се тиамин карбоксилна киселина, пирамин, тиамин и некои метаболити кои сеуште не се идентификувани (ренална екскреција). Количината на неметаболизиран тиамин кој се елиминира по ренален пат во тек на 4-6 часа се зголемува со зголемување на внесот на тиамин.

Пиридоксин (витамин B₆):

Витамин B₆ (пиридоксин, пиридоксал или пиридоксамин) претежно брзо се абсорбира доминантно во горниот гастроинтестинален тракт. Околу 80% од пиридоксал фосфат се врзува за протеините. Витамин B₆ поминува во спиналната течност, се излучува во мајчиното млеко и ја поминува плацентарната бариера. Главниот производ на елиминација е 4-пиридоксична киселина во количина која зависи од дозата на витамин B₆ која се внесува.

Витамин B₆ главно се фосфорилизира во црниот дроб, резултирајќи со биолошки активната форма пиридоксал фосфат. За да ја помине клеточната мембрана, фосфорилираниот B₆ мора да се хидролизира со алкална фосфатаза за да го ослободи витаминот B₆. Транспортот во клетките се одвива преку дифузија, проследена со рефосфорилација. Биолошкиот полуживот на пиридоксал фосфат е 15-25 дена со елиминационен полуживот од околу 3 часа. Приближно 40 до 150 mg може да се чуваат со капацитет за задржување од 14 до 42 дена.

Цијанокобаламин (витамин B₁₂):

Абсорпцијата во гастроинтестиналниот тракт се основа на два различни механизми:

Активниот механизам го вклучува интризичниот фактор (ИФ), кој се излучува од париеталните клетки на гастричната мукоза. После ослободувањето на хаптокорин од желудечната киселина витаминот витамин B₁₂ се врзува со интризичниот фактор формирајќи витамин B₁₂ - интризичен фактор комплекс. Овој комплекс се врзува на специфичен рецепторен протеин на луминалната површина на *ileum mucosa*.

Независно од интризичниот фактор, витамин B₁₂ може да навлезе во циркулацијата и преку незаситена пасивна дифузија. Пасивната дифузија може да се случува низ целото тенко црево и опфаќа околу 1-2% од тоталната абсорпција на витамин B₁₂ и не е афектирана кај пациенти кои имаат гастродуоденална ресекција или страдаат од друго гастроинтестинално заболување кое ја попречува ИФ регулираната абсорпција на витамин B₁₂. Пасивниот влез игра важна улога во администрација на терапевтски дози еквивалентни на 100 пати или повеќе од дневната препорачана доза.

Студии кај здрави доброволци покажуваат дека максимална доза од 1.5 µg витамин B₁₂ примена орално ќе биде абсорбирана со помош на интризичниот фактор. Доколку се зголеми дозата дадена орално, ќе дојде до сатурација на абсорпцијата зависна од интризичниот фактор и ќе се зголеми абсорпцијата поттикната со дифузија. Околу 90% од кобаламинот во плазма се врзува за протеините (транс-кобаламини). Најголемиот дел на нециркулирачкиот витамин B₁₂ во плазмата се депонира во црниот дроб (околу 1,5 mg), проследено со бубрезите, срцето, слезината и мозокот. Тоталната количина во телото варира со повеќето проценки во рангот од 2-3 mg. Брзината на размена е 2,5 mcg витамин B₁₂ на ден или 0,05% од тоталната количина складирана во телото со биолошки полуживот од околу 1 година.

Витамин B₁₂ претежно се секретира во жолчката и во голем дел се реабсорбира преку ентерохепаталната циркулација. Доколку се надмине капацитетот на телото за складирање како резултат на високи дози, особено по парентерална администрација, прекумерниот дел се елиминира преку урината.

5.3 Предклинички сигурносни податоци

Токсичноста на витамините B₁, B₆ и B₁₂ е многу мала. Достапните податоци не укажуваат на било каков потенцијален ризик кај луѓе.

Не постојат литературни податоци за канцерогени, мутагени, ембриотоксични или тератогени особини на витамините B₁, B₆ и B₁₂.

Студии за токсичност со повторени дози на витамин B₁ и B₁₂ не покажуваат знаци на интоксикација поврзани со терапијата.

Кај кучиња и глвци дневни дози од 20 mg/kg и 25 mg/kg витамин B₆ не предизвикуваат знаци на хронична токсичност. Долготрајна употреба на високи дози на витамин B₆ кај кучиња и глвци доведува до невропатии.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетно јадро:

Магнезиум стеарат
Метил целулоза
Натриум скробен гликолат
Желатин
Манитол
Талк
Глицерол
Колоиден анхидриден силикат
Прочистена вода

Таблетна обвивка:

Монтан гликол восок
Желатин
Метил целулоза
Арапска гума
Глицерол
Повидон
Калциум карбонат
Колоиден анхидриден силикат
Каолин
Титан диоксид (E 171)
Талк
Сахароза

6.2 Инкомпатибилија

Не е позната.

6.3 Рок на траење

Блистер пакување: 24 месеци

6.4 Посебни предупредувања за начин на чување

Лекот се чува на температура до 25° C.



6.5 Природа и содржина на пакувањето

Блистерот е составен од базен филм (тврда, просирна PVC фолија обложена со PVDC) на долната страна и покривна фолија (алуминиумска фолија обложена со топлинско затворувачки лак) на горната страна.

Големина на пакување: 20 таблети

6.6 Посебни предупредувања за отстранување

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ:

Европа Лек Фарма ДООЕЛ
Ул.Јадранска Магистрала бр. 31
1000 Скопје,
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕ

9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ ПОСЛЕДНА ОБНОВА

01.08.2014 / 27.12.2019/

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2021

