

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neurobion Advance
100 mg + 50 mg + 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 100 mg tiaminy azotanu (*Thiamini nitrate*), 50 mg pirydoksyny chlorowodoru (*Pyridoxini hydrochloridum*) i 1 mg cyjanokobalaminy (*Cyanocobalaminum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Biała okrągła, dwustronnie wypukła tabletką powlekana

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Neurobion Advance jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w celu zapobiegania i leczenia niedoborów witaminy B₁, B₆ i B₁₂, które w przypadku niedostatecznego spożycia, zaburzeń wchłaniania, zwiększonej utraty lub zwiększonego zapotrzebowania mogą powodować mieszaną polineuropatię czuciowo-ruchową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

1 tabletką na dobę.

Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku utrzymywania się objawów po 30 dniach leczenia albo nasilenia się objawów, skonsultowali się z lekarzem.

Dzieci i młodzież:

Produkt leczniczy Neurobion Advance jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Wyłącznie do podania doustnego. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając płynem, w trakcie lub po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat ze względu na wysokie zawartości substancji czynnych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nowych objawów przerwali leczenie i skonsultowali się z lekarzem.

Witamina B₁₂ (cyjanokobalamina) może powodować złagodzenie niedokrwistości megaloblastycznej z niedoboru kwasu foliowego. Stosowanie tego produktu może spowodować złagodzenie tej choroby ze względu na obecność witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy), należy zatem zachować ostrożność, aby prawidłowe rozpoznanie nie zostało zamaskowane.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Witamina B₆ (pirydoksyna) może osłabiać efekt terapeutyczny lewodopy.
- Inhibitory dekarboksylazy dopaminy, takie jak karbidopa albo benserazyd, wiążą się z fosforanem pirydoksalu, co może prowadzić do niedoboru witaminy B₆.
- Antagonisty pirydoksyny, takie jak izoniazyd, cykloseryna, penicylamina albo hydralazyna, mogą obniżać skuteczność witaminy B₆ (pirydoksyny).
- Długotrwałe stosowanie diuretyków pętlowych, takich jak furosemid, może powodować przyspieszenie eliminacji witaminy B₁ (tiaminy), a tym samym obniżenie jej stężenia w surowicy, jak również może powodować obniżenie stężenia witaminy B₆ (pirydoksyny) w surowicy.
- Alkohol osłabia wchłanianie i reabsorpcję witaminy B₁ (tiaminy).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak badań klinicznych wykazujących wpływ witamin B₁, B₆ i B₁₂ podawanych w skojarzeniu na płodność u ludzi.

Ciąża

Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznane. Stosowanie produktu w okresie ciąży powinno być brane pod uwagę wyłącznie po dokonaniu przez lekarza starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Tiamina, pirydoksyna i cyjanokobalamina są wydzielane do mleka ludzkiego, ale zagrożenia dla niemowląt wynikające z przedawkowania nie są znane.

Stosowanie produktu podczas karmienia piersią należy wziąć pod uwagę wyłącznie po dokonaniu przez lekarza starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Neurobion Advance nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), włączając pojedyncze zgłoszenia. Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Ze względu na to, że większość działań niepożądanych zarejestrowano na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie częstości ich występowania.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość nieznana: Reakcje nadwrażliwości, takie jak pocenie się, tachykardia i reakcje skórne z towarzyszącym świądem i pokrzywką.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częstość nieznana: Dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Częstość nieznana: Zmiana zabarwienia moczu (czerwone zabarwienie moczu występujące w pierwszych godzinach po podaniu produktu, które zazwyczaj ustępuje niedługo po przerwaniu przyjmowania produktu).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisywano żadnych przypadków przedawkowania tiaminy ani cyjanokobalaminy.

W piśmiennictwie opisywano przypadki neuropatii po długotrwałym przyjmowaniu (przez sześć miesięcy lub dłużej) średnich dawek dobowych witaminy B₆ powyżej 50 mg, które ulegały stopniowej poprawie po przerwaniu przyjmowania tej witaminy.

Leczenie przedawkowania obejmuje przerwanie przyjmowania produktu i inne środki zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina B₁ w skojarzeniu z witaminą B₆ i/lub B₁₂
Kod ATC: A11DB

Produkt zawiera witaminy B₁, B₆ i B₁₂, które pełnią funkcję koenzymów, w związku z czym stanowią substancje niezbędne dla metabolizmu. Ich rolę w metabolizmie różnych tkanek, w tym komórek nerwowych obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, jak również komórek im

towarzyszących, należy rozpatrywać w korelacji z zachowaniem właściwości strukturalnych i funkcjonalnych układu nerwowego. Wszystkie te witaminy – B₁, B₆ i B₁₂ – pełnią zasadniczą rolę w metabolizmie, regeneracji i zachowywaniu prawidłowego stanu nerwów w wyniku różnorodnych efektów neurotroficznych i neuroprotektoryjnych. Może to wyjaśniać, dlaczego w przypadku ich niedoboru mogą przeważać neurologiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe (np. uczucie mrowienia, zaburzenia czucia [drętwienie albo nadwrażliwość], allodynia, ból neuropatyczny, parestezja, osłabienie czucia, progę odczuwania bodźców, szybkości przewodnictwa nerwowego, wrażliwości na temperaturę).

Tiamina (witamina B₁)

Aktywną postacią witaminy B₁ jest pirofosforan tiaminy (thiamine pyrophosphate, TPP), który pełni rolę koenzymu szeregu enzymów (np. dehydrogenazy pirogronianowej i transketolazy). W związku z tym witamina B₁ bierze udział głównie w metabolizmie węglowodanów, jest jednak zaangażowana również w syntezę lipidów i aminokwasów. Komórki nerwowe pokrywają swoje zapotrzebowanie energetyczne wyłącznie w drodze enzymatycznego utleniania i dekarboksylacji glukozy, zatem dostateczna podaż witaminy B₁ ma kluczowe znaczenie. Tiamina bierze również udział w przewodzeniu impulsów nerwowych. Ponadto uzyskane wyniki doświadczeń wskazują na jej działanie antynocycyptwne.

Niedobór witaminy B₁ może występować np. u diabetyków, osób w podeszłym wieku, pacjentów z chorobami układu pokarmowego, pacjentów poddawanych hemodializie, a także w przypadku nieprawidłowego wchłaniania, przewlekłej choroby alkoholowej albo zwiększonego zapotrzebowania na witaminę B₁. Główne objawy kliniczne i zaburzenia wynikające z niedoboru witaminy B₁ u ludzi dotyczą układu nerwowego i sercowo-naczyniowego. Po kilku dniach lub kilku tygodniach jej niedoborów żywieniowych mogą wystąpić objawy wczesne w postaci zmęczenia, drażliwości, osłabienia, bólu, uczucia pieczenia w obrębie dłoni i stóp, zaburzeń czucia, chodu ataktycznego, niestrawności, depresji.

Pirydoksyna (witamina B₆)

Fosforan pirydoksalu – biologicznie czynna postać pirydoksyny – to niezbędny koenzym uczestniczący w metabolizmie aminokwasów. Bierze on udział w wytwarzaniu aktywnych fizjologicznie amin (np. serotoniny, histaminy, adrenaliny) w przebiegu procesów dekarboksylacji, jak również w procesach anabolicznych i katabolicznych na drodze transaminacji.

Fosforan pirydoksalu pełni zasadniczą rolę w układzie nerwowym, zwłaszcza w pozostającym pod kontrolą enzymatyczną metabolizmie neuroprzebieżników. Jako katalizator pierwszych etapów biosyntezy sfingozyny fosforan pirydoksalu pełni również kluczową rolę w metabolizmie sfingolipidów. Sfingolipidy stanowią niezbędne składniki osłonek mielinowych komórek nerwowych.

Niedobór witaminy B₆ u osób dorosłych może wpływać na działanie nerwów, skutkując wystąpieniem polineuropatii i napadów drgawkowych, jak również zaburzeń funkcji poznawczych. Inne części ciała, na które ma on wpływ to skóra (łojotokowe zapalenie skóry), błony śluzowe, układ krążenia i układ odpornościowy. Brak witaminy B₆ może powodować również nudności, wymioty, depresję, zaburzenia metabolizmu szczawianów i niedokrwistość. Wyróżnia się różne grupy ryzyka, w których występuje większe zapotrzebowanie na witaminę B₆, np. diabetycy, osoby w podeszłym wieku, pacjenci z chorobami układu pokarmowego itd. Niskie spożycie witaminy B₆ i jej niski poziom w organizmie powiązane z zaburzoną czynnością układu odpornościowego i podatnością na zakażenia, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Witamina B₆ jest wyjątkowa, ponieważ zarówno jej niedobór, jak i nadmiar może powodować objawy neuropatii obwodowej.

Kobalamina (witamina B₁₂)

Witamina B₁₂ w postaciach pełniących rolę koenzymów (5-deoksyadenozylkobalamina i metylkobalamina) bierze udział w metabolizmie kwasów nukleinowych i syntezie DNA, szczególnie w procesach hematopoezy, syntezy mieliny i utrzymaniu osłonek mielinowych oraz syntezy tkanki nabłonkowej. Witamina B₁₂ jest również zaangażowana w syntezę neuroprzebieżników i stanowi główny element metabolizmu kwasów tłuszczowych i węglowodanów.

Na wystąpienie niedoboru witaminy B₁₂ narażone są różne populacje, np. diabetycy, osoby w podeszłym wieku, pacjenci z chorobami układu pokarmowego i inni. U wegetarian, a w szczególności wegan, może występować podwyższone ryzyko niedoboru witaminy B₁₂, ponieważ jedyne źródło witaminy B₁₂ stanowią pokarmy pochodzenia zwierzęcego. Szczególnie narażone są również niemowlęta matek wykazujących niedobór witaminy B₁₂. Do zaburzeń wchłaniania witaminy B₁₂, skutkujących jej niedoborem, może dochodzić na kilku etapach procesu trawienia. Najważniejszym schorzeniem powodującym nieprawidłowe wchłanianie i niedobór witaminy B₁₂ jest autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka określane jako niedokrwistość złośliwa, które cechuje się niszczeniem błony śluzowej żołądka oraz obecnością przeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym i przeciwko czynnikowi wewnętrznemu. Niedobór witaminy B₁₂ może powodować objawy neurologiczne, takie jak parestezja, drętwienie, zaburzenia chodu, zapalenie wielonerwowe (szczególnie nerwów czuciowych w dystalnych częściach kończyn) i inne. Dodatkowe objawy mogą obejmować niedokrwistość, zanik nerwu wzrokowego, zmiany stanu psychicznego i inne.

Skojarzenie witamin B₁, B₆ i B₁₂

Witaminy neurotropowe B₁, B₆ i B₁₂ zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniu – w wyniku synergii biochemicznej – mają szczególne znaczenie dla metabolizmu układu nerwowego, co uzasadnia stosowanie ich w skojarzeniu. Ponadto wszystkie trzy witaminy neurotropowe z grupy B przyczyniają się poprzez różne mechanizmy działania do zachowania prawidłowego stanu nerwów i wszystkie trzy witaminy są związkami niezbędnymi.

Ponadto w większości populacji pacjentów, takich jak osoby w podeszłym wieku, diabetycy, pacjenci z chorobami układu pokarmowego – np. z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, po przebytych zabiegach chirurgicznych w obrębie przewodu pokarmowego (np. zabiegu bariatrycznym), z zapaleniem błony śluzowej żołądka, celiakią, uporczywymi wymiotami i długotrwałą biegunką – oraz w innych populacjach, występuje niedobór wszystkich trzech witamin neurotropowych.

Ponadto udowodniono, że połączenie witamin B₁, B₆ i B₁₂ w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) w leczeniu bólu wywiera efekt synergistyczny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przewiduje się, aby podawanie witamin B₁, B₆ i B₁₂ w skojarzeniu wywierało niekorzystny wpływ na farmakokinetykę poszczególnych witamin.

Tiamina (witamina B₁)

Przyjmuje się, że witamina B₁ podawana doustnie wykazuje zależny od dawki podwójny mechanizm transportu, mianowicie aktywną absorpcję w przypadku stężeń do 2 μmol i bierną dyfuzję w przypadku stężeń przekraczających 2 μmol. Wchłanianie zachodzi głównie w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Wchłanianie tiaminy odbywa się po jej fosforylacji w komórkach nabłonkowych; zakłada się, że w przechodzeniu przez ścianę jelita bierze udział mechanizm wykorzystujący przenośnik.

Po wchłonięciu przez błonę śluzową jelita tiamina jest transportowana do wątroby przez krążenie wrotne. W wątrobie tiamina ulega fosforylacji do pirofosforanu tiaminy (TPP) i trifosforanu tiaminy (thiamine triphosphate, TTP) przy udziale kinazy tiaminowej.

Witamina B₁ występuje w całym organizmie, a szczególnie wysokie stężenia osiąga w mózgu, mięśniach szkieletowych, wątrobie, sercu i nerkach.

Witamina B₁ jest wydalana głównie z moczem, zarówno w postaci niezmienionej, jak i w postaci szeregu (około 20) metabolitów.

Biologiczny okres półtrwania tiaminy w organizmie ludzkim wynosi około 9,5–18,5 dnia, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około czterech godzin. Jej zapas wystarcza na 4–10 dni.

Pirydoksyna (witamina B₆)

Witamina B₆ (pirydoksyna, pirydoksal i pirydoksamina) ulega szybkiemu wchłanianiu, głównie w górnym odcinku przewodu pokarmowego, i jest transportowana do narządów i tkanek w postaci związanej z albuminą (zwłaszcza w przypadku fosforanu pirydoksalu).

Witamina B₆ ulega fosforylacji głównie w wątrobie z wytworzeniem czynnego biologicznie fosforanu pirydoksalu. Aby móc przenikać przez błony komórkowe, ufosforylowana witamina B₆ musi ulec hydrolizie przy udziale fosfatazy alkalicznej do wolnej witaminy B₆. Jest ona transportowana do komórek na drodze dyfuzji prostej, po czym ulega ponownej fosforylacji, natomiast niedawno opisano wyspecjalizowany system jelitowy zależny od przenośnika, służący do wychwytu pirydoksyny. Stężenia maksymalne są osiągnięte po upływie 3,5–4 godzin. Biologiczny okres półtrwania fosforanu pirydoksalu wynosi około 15–25 dni, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około trzech godzin. Zapas witaminy B₆ wystarcza na 14–42 dni.

Witamina B₆ jest wydalana z moczem. Głównym produktem ulegającym wydalaniu jest kwas 4-pirydoksynowy, którego ilość jest zależna od wchłoniętej dawki witaminy B₆. Witamina B₆ jest wydzielana do mleka ludzkiego i przenika przez łożysko.

Kobalamina (witamina B₁₂)

Wchłanianie witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego zachodzi na drodze dwóch mechanizmów. Mechanizm aktywny jest zależny od „czynnika wewnętrznego” wydzielanego przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka. Po uwolnieniu witaminy B₁₂ przez haptokorynę natychmiast wiąże się ona z czynnikiem wewnętrznym. Powstaje kompleks kobalamina-czynnik wewnętrzny, który przyłącza się do swoistego białka receptorowego obecnego na powierzchni wewnętrznej błony śluzowej jelita krętego. Kompleks wnika do komórek błony śluzowej na drodze endocytozy zależnej od receptorów. Za pośrednictwem tego mechanizmu wchłaniane jest maksymalnie 1,5–2 µg witaminy B₁₂ podawanej drogą doustną.

Witamina B₁₂ może przedostawać się do krwiobiegu drogą niewysycalnej dyfuzji biernej, niezależnie od czynnika wewnętrznego. Dyfuzja bierna odpowiada za 1–2% całkowitego wchłaniania i nie ulega zmianie u pacjentów po przebytych zabiegach chirurgicznych resekcji żołądka i dwunastnicy ani z innymi chorobami układu pokarmowego, upośledzającymi wchłanianie witaminy B₁₂ zależne od czynnika wewnętrznego oraz może zachodzić na całej długości jelita cienkiego.

Witamina B₁₂ jest magazynowana w organizmie, przy czym najważniejszym miejscem jej magazynowania jest wątroba (około 1,5 mg), a w mniejszym stopniu również nerki, serce, śledziona i mózg. Całkowita zawartość witaminy B₁₂ w organizmie jest różna, jednak przeważnie szacuje się ją na ~2–3 mg. Szybkość obrotu metabolicznego witaminy B₁₂ wynosi 2,5 µg na dobę, czyli 0,05% całkowitej ilości zmagazynowanej w organizmie. Biologiczny okres półtrwania wynosi około jednego roku.

Witamina B₁₂ jest wydzielana głównie do żółci i w znacznym stopniu ulega reabsorpcji przez krążenie wątrobowo-jelitowe. Jeśli wysokie dawki witaminy B₁₂, szczególnie w przypadku podania pozajelitowego, przekraczają zdolność organizmu do jej magazynowania, wówczas ta część, która nie może zostać zmagazynowana, jest wydalana z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dostępne piśmiennictwo nie zawiera żadnych obserwacji wskazujących, że tiamina, pirydoksyna i cyjanokobalamina mają właściwości rakotwórcze, mutagenne lub teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna

żelatyna

kroskarmeloza sodowa

hypromeloza
magnezu stearynian
krzemionka koloidalna bezwodna
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Przeźroczysta otoczka:

alkohol poliwinylowy
talk
glicerolu monokaprylokapronian
sodu laurylosiarczan

Biała otoczka:

hypromeloza
polidekstroza
tytanu dwutlenek
makrogol

Otoczka:

wosk pszczeli biały
wosk carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera 30 tabletek opakowanych w blister z folii PCV powlekaną polichlorkiem winylidenu (PVDC). Blister jest pokryty folią aluminiową.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO