

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neurobion forte tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää:

Tiamiinidisulfidia	100 mg
Pyridoksiinihydrokloridia	200 mg
Syanokobalamiinia	0,2 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, päällystetty, kupera, pyöreä tabletti, halkaisija noin 12 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

B -vitamiinien puutoksen ehkäisy ja hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja vähintään 14-vuotiaat nuoret:

1 tabletti kerran päivässä tai lääkärin ohjeen mukaan.

Lääkäri määrää hoidon keston.

Alle 14-vuotiaat lapset ja nuoret:

Neurobion forte -tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 14-vuotiaille lapsille ja nuorille ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Ks. kohta 4.4.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina nesteen kera mieluiten aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valmisteen vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neurobion forte -tabletit sisältävät sakkaroosia. Valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta.

Koska tietoa ei ole riittävästi saatavilla, käyttö alle 14-vuotiaille ei suositella.

B₆-vitamiinin pitkäaikaisen (>6kk), yli 50 mg:n keskimääräisen päiväannoksen käytön aikana on kirjallisuudessa kuvattu neuropatioita. Mikäli käytön aikana ilmenee neuropatia-oireita, lääkitys on

lopetettava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Levodopa: Pyridoksiini voi heikentää levodopan vaikutusta. Potilaiden, joita hoidetaan levodopalla, tulisi välttää nauttimasta suuria annoksia pyridoksiinia ja siten Neurobion forte –tabletteja.

Pyridoksiinantagonistit, esim. isoniatsidi (INH): B₆-vitamiinin (pyridoksiini) teho voi heikentyä.

Loop-diureetit, esim. furosemiidi: Pitkäaikaisessa käytössä tiamiinin eliminaatio voi nopeutua alentuneen tubulaarisen takaisinimeytymisen vuoksi, joten veren tiamiinitaso saattaa laskea.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Pysyttäessä suosituissa annoksissa tiamiinin, pyridoksiinin ja syanokobalamiinin ei ole todettu johtavan haitallisiin vaikutuksiin raskauden aikana.

B₁-, B₆- ja B₁₂-vitamiinit erittyvät äidinmaitoon, mutta lapsen riskiä saada yliannos ei tiedetä.

Yksittäistapauksissa voivat korkeat B₆-vitamiinin annokset, yli 600 mg päiväannos, estää äidinmaidon erittymisen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Neurobion Forte –tableteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheydeltään tuntemattomiksi, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin.

Immuunijärjestelmä:

Tuntematon: Yliherkkyysoireet, kuten hikoilu, takykardia, sekä ihoreaktiot, joihin liittyy kutinaa ja urtikariaa.

Hermosto:

Tuntematon: Neuropatia (vain pitkäaikaiskäytössä ja/tai korkeilla annoksilla, ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuselimistö:

Tuntematon: Ruoansulatuselimistön vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakipu.

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon: Kromaturia (punertava virtsa) Voi ilmaantua ensimmäisten 8 tuntien aikana annoksen jälkeen ja yleensä häviää 48 tunnin sisällä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pysyttäessä suosituissa annoksissa yliannostuksen oireita ei tunneta.

Suuret tiamiiniannokset (satoja milligrammoja) voivat aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten rytmihäiriöitä (etenkin takykardiaa), päänsärkyä, vapinaa, turvotusta ja kouristusherkkyden lisääntymistä.

Hyvin suurilla (>10g) tiamiiniannoksilla voi olla kuraren kaltainen vaikutus. Pitkäaikainen pyridoksiinin yliannostus, eli yli kahden kuukauden ajan yli 1 g päivässä, voi aiheuttaa neurotoksisia vaikutuksia. Epäiltäessä intoksikaatiota potilasta on hoidettava oireidenmukaisesti.

Sensorinen neuropatia ja muut sensoriset neuropaattiset oireyhtymät, jotka ovat aiheutuneet pitkäaikaisesta B₆ vitamiinin käytöstä suurina annoksina, paranevat asteittain, kun vitamiinin käyttö lopetetaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: B₁-vitamiinin ja B₆- ja/tai B₁₂-vitamiinin yhdistelmävalmisteet, *ATC-koodi:* A11DB

Tiamiini: tiamiini (B₁-vitamiini) ja sen vesiliukoiset suolat ovat fosforyloituneet elimistössä biologisesti aktiivisiksi tiamiinipyrofosfaatiksi ja tiamiinitrifosfaatiksi. Tiamiinipyrofosfaatti toimii koentsyyminä tärkeissä tehtävissä hiilihydraattien aineenvaihdunnassa; sen vaikutus on erityisen tärkeää hermosoluissa. Tiamiinipyrofosfaatti toimii koentsyyminä pyruvaattidekarboksylaasi-, 2-oksoglutamaattidehydrogenaasi- ja transketolaasi-reaktioissa. Pentoosifosfaattikerrossa tiamiinipyrofosfaatti osallistuu aldehydiryhmiin siirtoon. Tiamiinipyrofosfaatti katalysoi myös asetyylikoliinin muodostumista. Metabolisten yhteyksien samankaltaisuuden vuoksi tiamiinin ja muiden B-kompleksin vitamiinien välillä esiintyy interaktioita. Pitkälle kehittynyt tiamiinin puutos johtaa beriberi-tautiin. Taudin oireita ovat perifeerinen neuropatia, johon liittyy tuntohäiriöitä, lihasheikkous, keskushermosto-oireet, ataksia, halvaukset ja myös mentaaliset, kardiovaskulaariset ja ruuansulatuskanavan häiriöt.

Suomessa tauti on harvinainen ja tiamiinin puutosta esiintyy lähinnä alkoholisteilla. Kroonisessa alkoholismissa tiamiinin puutos voi johtaa kardiomyopatiaan, johon liittyy oikean kammion laajeneminen, polyneuropatiaan, Wernicken enkefalopatiaan ja Korsakoffin oireyhtymään. Tiamiinin imeytymistä voivat vähentää runsas kahvin, teen tai graavisuolatus kalan nauttaminen sekä jotkut sairaudet, kuten ripulitaudit, ulseratiivinen koliitti, sappiteiden sairaudet, eräät syöpäsairaudet ja oksentelu. Maksasairaudet voivat vähentää tiamiinin metaboliaa.

Pyridoksiini: varsinainen vaikuttava aine pyridoksiini (B₆-vitamiini) on fosforyloituneessa muodossaan (pyridoksaali-5-fosfaatti) koentsyymi monille entsyymeille, jotka osallistuvat aminohappojen aineenvaihduntaan. Ne osallistuvat dekarboksylaatioissa fysiologisesti aktiivisten amiinien (esim. adrenaliinin, histamiinin, serotoniinin, dopamiinin ja tyramiinin) muodostumiseen, transaminaatioissa anabolisiin ja katabolisiin aineenvaihdunta- prosesseihin (esim. glutamiinioksaaloasetatti transaminaasi, glutamiinipyruviini transaminaasi, gamma-aminovoihappo, alfaketoglutaraatti transaminaasi) sekä myös erilaisten aminohappojen pilkkomis- ja synteesiprosesseihin. Lisäksi sillä on suoria biokemiallisia yhteyksiä muiden B-vitamiinien kanssa.

Pyridoksiinin primaarinen puutos on ihmisellä harvinainen ja liittyy usein muiden vitamiinien puutteeseen. Puutosta esiintyy lähinnä alkoholisteilla. Raskauden aikana pyridoksiinin puutos voi aiheuttaa ns. karpaaalikanavaoireyhtymän. Pitkäaikainen ehkäisytablettien käyttö voi myös altistaa pyridoksiinin puutokselle. Isoniatsidi, D-penisillamiini ja sykloseriini voivat vaikuttaa antagonistisesti.

Pyridoksiinin puutoksen kliiniset oireet vaihtelevat. Puutos saattaa olla osallisena seuraavissa häiriöissä: hilseilevät dermatiittityyppiset ihottumat, silmäluomen ja sidekalvon kutiava tulehdus, hypokrominen mikrosyyttinen anemia, perifeerinen neuriitti, oksaalihapon muodostus virtsassa ja virtsakivet, kouristukset pienillä lapsilla.

Syanokobalamiini: syanokobalamiini (B₁₂-vitamiini) on välttämätön aktiivinen vitamiini ihmisille ja liittyy soluissa nukleiinihappojen, RNA:n ja DNA:n synteesiin sekä proteiini- ja lipidisynteesiin. Syanokobalamiinia tarvitaan myös hiilihydraattien ja lipidien aineenvaihdunnassa sekä meripihkahapon syntetisoitumiseen. Homokysteiniin metylaatioissa metioniiniksi 5-metyylitetrahydrofoolihaposta muodostuu vapaa tetrahydrofoolihappo, jota tarvitaan erytropoiesissa. Metabolisten yhteyksien samankaltaisuuden vuoksi kobalamiinin ja muiden B-kompleksin vitamiinien välillä esiintyy interaktioita. Syanokobalamiinin puutos johtuu harvoin ruokavaliosta. Yleensä syynä on imeytymisen häiriö pernisioidissa anemiassa, mahaleikkauksen tai mahalaukun pintasolukon vaurion johdosta. Tällöin

imeytymisessä tarvittava kantajaproteiini (intrinsic factor) puuttuu. Puutoksen voi aiheuttaa myös suolen limakalvoa vaurioittavat taudit, kuten keliakia, sprue-ripuli, leikkaukset ja harvemmin leveä heisimato. Hematologisesti puutos ilmenee megaloblastisena anemiana. Neurologisina oireina voivat olla keskus- ja ääreishermoston toiminnan häiriöt, kuten polyneuropatia. Lisäksi voi esiintyä väsymystä, kalpeutta, jalkojen ja käsien pistelyä, suorituskyvyn heikkenemistä.

Vitamiinitarpeen arvioimiseksi Yhdysvaltain tiedeakatemia on julkaissut vitamiinien päivittäiset saantisuositukset eli RDA-taulukot (Recommended Dietary Allowances).

Eräiden B-vitamiinien ravinnosta saatava päivittäinen saantisuositus aikuisilla (RDA 1989).

Vitamiini:	Päivittäinen saantisuositus:
Tiamiini	1,0 - 1,5 mg
Pyridoksiini	1,4 - 2,0 mg
Syanokobalamiini	2,0 µg

5.2 Farmakokinetiikka

Tiamiini: oraalisesti annostellun tiamiinin otaksutaan imeytyvän kahdella, annoksesta riippuvalla mekanismilla. Näitä ovat aktiivinen absorptio ja passiivinen diffuusio. Tiamiini imeytyy lähinnä duodenaaliloopin alueelta. Imeytymismekanismi on saturoituva eli mitä suurempi on nautitun tiamiinin määrä, sitä suurempi osa tiamiinista erittyy muuttumattomana munuaisten kautta 4 - 6 tunnissa. Imeytymätön tiamiini antaa ulosteille hiivan hajun. Elimistö varastoi noin 30 mg tiamiinia. Tiamiinin biologinen puoliintumisaika on noin 10 - 20 vuorokautta.

Pyridoksiini: pyridoksiinilla tarkoitetaan sen elimistössä toinen toisikseen muuttuvia johdannaisia pyridoksiinia, pyridoksaalia ja pyridoksamiinia. Nämä pyridoksiinin johdannaiset imeytyvät nopeasti pääasiassa ruuansulatuskanavan ylemmistä osista ja erittyvät suurelta osin 2 - 5 tunnin aikana. Fosforyloituneesta muodosta pyridoksaali-5-fosfaatista lähes 80 % on sitoutunut plasman proteiineihin. Elimistön pyridoksiinivarasto on 40 - 150 mg, päivittäin erittyy 1,7 - 3,6 mg. Elimistöön varastoituneesta pyridoksiinista vaihtuu päivittäin 2,2 - 2,4 %. Eliminaation päätuote on 4-pyridoksiinihappo.

Syanokobalamiini: syanokobalamiinin imeytyminen gastrointestinaalialueelta tapahtuu lähinnä aktiivisella saturoituvalla mekanismilla. Ravinnosta saatu syanokobalamiini sitoutuu kantajaproteiiniin (intrinsic factor) muodostaen kompleksin. Kantajaproteiinista riippumaton syanokobalamiini imeytyy passiivisesti epäspesifisellä mekanismilla.

Syanokobalamiini varastoituu elimistössä pääasiassa maksaan. Syanokobalamiinin päivittäinen tarve on hyvin alhainen, noin 1 µg. Varastoituneesta syanokobalamiinista vaihtuu päivittäin 2,5 µg tai 0,05% elimistön kokonaisvarastosta. Varastot kattavat noin 3 vuoden vitamiinitarpeen. Syanokobalamiini erittyy pääasiassa sapen kautta ja suurin osa reabsorboituu enterohepaattisessa kierrossa. Jos elimistön varastointikapasiteetti ylittyy suurten vitamiiniannosten vuoksi, erityisesti parenteraalisessa annostuksessa, niin ylimääräinen osuus erittyy virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tiamiini: hyvin korkeat i.v. tiamiiniannokset ovat letaaleja eläinkokeissa: LD50 on hiirelle 125 mg/kg, rotalle 250 mg/kg, kaniinille 300 mg/kg ja koiralle 350 mg/kg. Ihmisellä hyvin korkeat i.v. annokset (noin 10g) aiheuttavat gangliosalpausta tiamiinin sitoutuessa nikotiinikolinergisiin reseptoreihin.

Pyridoksiini: pyridoksiinin toksisuus on suhteellisen vähäinen. Pyridoksiinihydrokloridin akuutti toksisuus (LD50) on hiirellä 6000 mg/kg (p.o.) ja 700 mg/kg (i.v.) ja rotalla 3700 mg/kg (s.c.). Kroonista toksisuutta ei havaittu koiralla ja rotalla annoksilla 20 ja 25 mg/kg/päivä. Lisäksi, teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla annoksen olta 80 mg/kg/päivä. Annettaessa koirille pyridoksiinia 1000 mg/kg/päivä usean päivän ajan havaittiin vaurioita hermostosysteemissä.

Syanokobalamiini: syanokobalamiinin toksisuus on hyvin vähäinen. LD50 hiirellä on 1600 mg (i.p. ja i.v.). Kirjallisuudesta ei löydy mainintaa syanokobalamiinin karsinogeenisuudesta tai teratogeenisuudesta.

Syanokobalamiinin aiheuttamia hypervitamiinosisia tai myrkytystapauksia ei tunneta ihmisillä.

Tiamiinin, pyridoksiinin ja syanokobalamiinin kombinaatio:

Vitamiinikombinaatiolla tehtyjen tutkimusten perusteella voidaan päätellä, että yhdistelmä on hyvin siedetty eikä sillä ole myöskään teratogeenisiä vaikutuksia. Tutkimukset suoritettiin Neurobion injektioiuoksella (tiamiini 100 mg/3ml, pyridoksiini 100 mg/3ml ja syanokobalamiini 1 mg/3ml).

Akuutti toksisuus Rotta i.v.	LD50 = 3,51 mg/kg. Ei myöhempiä kuolleisuutta.
Subakuutti toksisuus Rotta i.m.	3ml/päivä 4 viikon ajan oli siedetty systemaattisesti.
Subakuutti toksisuus Beagle i.v.	Intoleranssireaktioita ei havaittu annettaessa päivittäin i.v. 4 viikon ajan 0,1ml/kg, 0,3ml/kg, 1,0ml/kg ja 3,0ml /kg.
Teratogeenisuus Kaniini i.m.	Merkitsevää eroa kontrolliryhmään ei todettu annettaessa päivittäin 0,3ml/kg, 1,0ml/kg ja 3,0ml /kg 6. - 18. tiineyspäivinä.
Karsinogeenisuus	ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin: Magnesiumstearaatti, metyyliiselluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, liivate, mannitoli, talkki, glyseroli 85%, vedetön kolloidinen piidioksidi, puhdistettu vesi.

Päälyste: Montaaniglykolivaha, liivate, metyyliiselluloosa, akaasiakumi, glyseroli 85%, povidoni, kalsiumkarbonaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, kaoliini, titaaniidioksidi (E171), talkki, sakkaroosi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta. (PVC/PVDC Al-läpipainopakkaus)

30 kuukautta (lasipullo)

Kun valmiste säilytetään alkuperäispakkauksessa ja alle 25°C.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Pakkaukset: 20 tabl., läpipainopakkaus (Al/PVC/PVDC), pahvikotelo, pakkausseloste.

100 tabl., ruskea lasitölkki, alumiininen kierrekorkki, pahvikotelo, pakkausseloste.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

P&G Health Germany GmbH, Sulzbacher Straße 40, 65824 Schwalbach am Taunus, Saksa.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

1093

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.03.1965/2.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.03.2020