

# 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 valmisteeseen 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-isomaltasin vajaatoiminta.

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

B<sub>6</sub>-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): B<sub>6</sub>-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 suositelluissa annoksissa tiamiinin, pyridoksiinin ja syanokobalamiinin ei ole todettu johtavan haitallisiin vaikutuksiin raskauden aikana.

B<sub>1</sub>-, B<sub>6</sub>- ja B<sub>12</sub>-vitamiinit erittyvät äidinmaitoon, mutta lapsen riskiä saada yliannos ei tiedetä. Yksittäistapauksissa voivat korkeat B<sub>6</sub>-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: Yliherkkyysreaktiot, 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Pysyttäessä suositelluissa annoksissa yliannostuksen oireita ei tunneta.

Suuret tiamiiniannokset (satoja milligrammoja) voivat aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten rytmihäiriöitä (etenkin takykardiaa), päänsärkyä, vapinaa, turvotusta ja kouristuserkkyuden 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 B<sub>6</sub> -vitamiinin käytöstä suurina annoksina, paranevat asteittain, kun vitamiinin käyttö lopetetaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* B<sub>1</sub>-vitamiinin ja B<sub>6</sub>- ja/tai B<sub>12</sub>-vitamiinin yhdistelmävalmisteet, *ATC-koodi:* A11DB

*Tiamiini:* tiamiini (B<sub>1</sub>-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. Pentoosifosfaattierrossa tiamiinipyrofosfaatti osallistuu aldehydyryhmien 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 nauttiminen sekä jotkut sairaudet, kuten ripulitaudit, ulseratiivinen koliitti, sappiteiden sairaudet, eräät syöpäsairaudet ja oksentelu. Maksasairaudet voivat vähentää tiamiinin metaboliaa.

*Pyridoksiini:* varsinainen vaikuttava aine pyridoksiini (B<sub>6</sub>-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. glutamiinioxaloasetatti 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. karpalakanavaoireyhtymän. Pitkäaikainen ehkäisytablettien käyttö voi myös altistaa pyridoksiinin puutokselle. Isoniatsidi, D-penisillamiini ja sykloseriini voivat vaikuttaa antagonisesti.

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

*Syanokobalamiini:* syanokobalamiini (B<sub>12</sub>-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. Elimistön 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 oltua 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 hypervitamiinoosia 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 myöhäisempää 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.

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

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

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 pakkauskoost

*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**

22.01.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neurobion forte dragerad tablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller:

Tiamindisulfid	100 mg
Pyridoxinhydroklorid	200 mg
Cyanokobalamin	0,2 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Dragerad tablett.

*Beskrivning av läkemedlet:* Vit, dragerad, konvex, rund tablett, diameter cirka 12 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande och behandling av B-vitaminbrist.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Vuxna och ungdomar från 14 år:*

1 tablett en gång dagligen eller enligt läkarens anvisningar.

Behandlingstiden bestäms av läkaren.

*Barn och ungdomar under 14 år:*

Säkerhet och effekt för Neurobion forte för barn och ungdomar under 14 år har inte fastställts. Data saknas. Se avsnitt 4.4.

#### Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela med vätska, helst i samband med en måltid.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Neurobion forte innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

På grund av avsaknad av tillräckliga data rekommenderas Neurobion forte inte till barn under 14 år.

I litteraturen finns rapporter om neuropatier under långtidsbehandling (> 6 månader) med vitamin B<sub>6</sub> vid en genomsnittlig daglig dos på mer än 50 mg. Om symtom på neuropati uppstår under användning ska behandlingen avbrytas.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levodopa: Pyridoxin kan minska effekten av levodopa. Patienter som behandlas med levodopa bör undvika höga pyridoxindoser och följaktligen Neurobion forte.

Pyridoxinantagonister, t.ex. isoniazid (INH): Effekten av vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxin) kan minska.

Loopdiuretika, t.ex. furosemid: Vid långtidsanvändning kan elimineringen av tiamin påskyndas på grund av minskad tubulär återabsorption, vilket kan leda till en minskning av tiaminnivåerna i blodet.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Vid rekommenderade doser har tiamin, pyridoxin och cyanokobalamin inte observerats leda till några skadliga effekter under graviditet.

Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> och B<sub>12</sub> utsöndras i bröstmjolk, men risken för överdosering hos barnet är inte känd. I enstaka fall kan höga doser av vitamin B<sub>6</sub> (mer än 600 mg dagligen) hämma utsöndringen av bröstmjolk.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Neurobion forte har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningarna som anges nedan kan inte beräknas från tillgängliga data och klassificeras därför som okänd.

##### Immunsystemet:

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner såsom svettning, takykardi samt hudreaktioner med klåda och urtikaria.

##### Centrala och perifera nervsystemet:

Ingen känd frekvens: Neuropati (endast under långtidsbehandling och/eller vid höga doser, se avsnitt 4.4).

##### Magtarmkanalen:

Ingen känd frekvens: Besvär i magtarmkanalen såsom illamående, kräkning, diarré och buksmärta.

##### Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: Kromaturi (rödaktig urin). Kan uppträda inom de första 8 timmarna efter administrering och försvinner vanligen inom 48 timmar.

##### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Överdoser

Symtom på överdosering har inte observerats vid användning av rekommenderade doser.

Höga doser av tiamin (hundratals milligram) kan orsaka biverkningar såsom arytmier (särskilt takykardi), huvudvärk, tremor, svullnad och ökad krampkänslighet.

Mycket höga doser av tiamin (> 10 g) kan ha en kurareliknande effekt.

Långvarig överdosering med pyridoxin, dvs. i mer än två månader och i högre dos än 1 g per dag, kan leda till neurotoxiska effekter.



Vid misstanke om intoxication ska patienten behandlas symtomatiskt.

Sensorisk neuropati och andra sensoriska neuropatiska syndrom som orsakas av långvarig tillförsel av vitamin B<sub>6</sub> i höga doser förbättras gradvis när vitamintillförseln avbryts.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

*Farmakoterapeutisk grupp:* Vitamin B<sub>1</sub> i kombination med vitamin B<sub>6</sub> och/eller vitamin B<sub>12</sub>, *ATC-kod:* A11DB

*Tiamin:* Tiamin (vitamin B<sub>1</sub>) och dess vattenlösliga salter fosforyleras i kroppen till biologiskt aktivt tiaminpyrofosfat och tiamintrifosfat. Tiaminpyrofosfat fungerar som ett viktigt koenzym vid kolhydratmetabolismen och dess verkan är särskilt viktig i nervcellerna. Tiaminpyrofosfat fungerar som ett koenzym vid reaktioner som involverar pyruvatdekarboxylas, 2-oxoglutamatdehydrogenas och transketolas. Tiaminpyrofosfat deltar i överföringen av aldehydgrupper i pentosfosfatcykeln. Tiaminpyrofosfat katalyserar också bildningen av acetylkolin. På grund av liknande metaboliska vägar förekommer det interaktioner mellan tiamin och andra vitaminer ur B-komplexet.

Långt framskriden tiaminbrist leder till beriberi. Sjukdomssymtomen innefattar perifer neuropati med känselstörningar, muskelsvaghet, symtom från centrala nervsystemet, ataxi, förlamning samt mentala, kardiovaskulära och gastrointestinala störningar.

I Finland är sjukdomen sällsynt och tiaminbrist förekommer främst hos alkoholister. Hos patienter med kronisk alkoholism kan tiaminbrist leda till kardiomyopati med utvidgning av höger kammare, polyneuropati, Wernickes encefalopati och Korsakoffs syndrom.

Absorptionen av tiamin kan minska vid rikligt intag av kaffe, te eller gravad fisk och i samband med vissa sjukdomar såsom diarré, ulcerös kolit, gallväggsjukdomar, vissa cancersjukdomar och kräkningar. Vid leversjukdomar kan metabolismen av tiamin minska.

*Pyridoxin:* Den egentliga aktiva substansen pyridoxin (vitamin B<sub>6</sub>) fungerar i sin fosforylerade form (pyridoxal-5-fosfat) som ett koenzym för många enzymer som är involverade i aminosyrametabolismen. De är involverade i dekarboxylering vid bildandet av fysiologiskt aktiva aminer (t.ex. adrenalin, histamin, serotonin, dopamin och tyramin), vid transaminering i anabola och katabola metabolismprocesser (t.ex. glutaminoxaloacetattransaminas, glutaminpyruvintransaminas, gammaaminosmörtsyra, alfaketoglutarattransaminas) samt i nedbrytning och syntes av olika aminosyror. Dessutom har den direkta biokemiska kopplingar till andra B-vitaminer.

Hos människa är primär pyridoxinbrist sällsynt och har ofta samband med brist på andra vitaminer. Brist förekommer främst hos alkoholister. Under graviditet kan pyridoxinbrist orsaka karpaltunnelsyndrom. Långvarig användning av p-piller kan öka risken för pyridoxinbrist. Isoniazid, D-penicillamin och cykloserin kan ha en antagonistisk effekt.

Kliniska tecken på pyridoxinbrist varierar. Brist på pyridoxin kan vara en bidragande orsak vid följande störningar: exfoliativa dermatitliknande utslag, kliande inflammation i ögonlock och binhinna, hypokrom mikrocytär anemi, perifer neurit, bildning av oxalsyra i urinen och urinstenar, kramper hos små barn.

*Cyanokobalamin:* Cyanokobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) är ett nödvändigt aktivt vitamin hos människa och är involverat i cellernas syntes av nukleinsyror, RNA och DNA samt i protein- och lipidsyntesen. Cyanokobalamin behövs också vid metabolism av kolhydrater och lipider och vid syntes av bärnstenssyra. Vid metylering av homocystein till metionin omvandlas 5-metyltetrahydrofolsyra till fri tetrahydrofolsyra som behövs för erythropoiesen. På grund av liknande metaboliska vägar förekommer det interaktioner mellan kobalamin och andra vitaminer ur B-komplexet.

Brist på cyanokobalamin beror sällan på kosten. Oftast beror bristen på malabsorption vid pernicios anemi, till följd av magkirurgi eller skador på endotelcellerna i magsäcken. I detta fall saknas det bärarprotein (intrinsic factor) som behövs för absorptionen. Bristen kan också bero på sjukdomar som skadar tarmslimhinnan, t.ex. celiaki, sprue-diarré, kirurgiska ingrepp och, i mer sällsynta fall, fiskbinnikemask. Hematologiskt yttrar sig bristen som megaloblastisk anemi. Neurologiska symtom kan innefatta störningar i centrala och perifera nervsystemet såsom polyneuropati. Dessutom kan trötthet, blekhet, stickningar i ben och händer samt försämrad prestanda förekomma.

Vetenskapsakademien i USA har publicerat rekommendationer för dagligt intag av vitaminer (RDA-tabeller, Recommended Dietary Allowances) för uppskattning av vitaminbehovet.

Rekommenderat dagligt intag av vissa B-vitaminer från kosten för vuxna (RDA 1989).

Vitamin:	Rekommenderat dagligt intag:
Tiamin	1,0–1,5 mg
Pyridoxin	1,4–2,0 mg
Cyanokobalamin	2,0 mikrog

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

*Tiamin:* Det antas att oralt administrerat tiamin absorberas via två dosberoende mekanismer. Dessa är aktiv absorption och passiv diffusion.

Tiamin absorberas huvudsakligen från tolvfingertarmens loop. Absorptionsmekanismen är mättnadsbar, dvs. ju större mängd tiamin som intas desto större andel av tiaminet utsöndras oförändrad via njurarna inom 4–6 timmar. Oabsorberat tiamin ger avföringen en lukt av jäst. Kroppen lagrar cirka 30 mg tiamin. Den biologiska halveringstiden för tiamin är cirka 10–20 dygn.

*Pyridoxin:* Termen pyridoxin omfattar derivaten pyridoxin, pyridoxal och pyridoxamin som kan genomgå interkonversion i kroppen. Dessa pyridoxinderivat absorberas snabbt huvudsakligen från de övre delarna av magtarmkanalen och utsöndras till stor del inom 2–5 timmar. Nästan 80 % av den fosforylerade formen pyridoxal-5-fosfat är bundet till plasmaproteiner. Kroppen har ett pyridoxinlager på 40–150 mg och utsöndrar varje dag 1,7–3,6 mg pyridoxin. 2,2–2,4 % av kroppens pyridoxinlager byts ut dagligen. 4-pyridoxinsyra är den huvudsakliga elimineringsprodukten.

*Cyanokobalamin:* Cyanokobalamin absorberas från mag- och tarmkanalen huvudsakligen med en aktiv och mättnadsbar mekanism. Cyanokobalamin från föda binder till ett bärarprotein (intrinsic factor) och bildar ett komplex. Cyanokobalamin som är oberoende av bärarprotein absorberas passivt med en ospecifik mekanism. I kroppen lagras cyanokobalamin huvudsakligen i levern. Det dagliga behovet av cyanokobalamin är mycket lågt, cirka 1 mikrogram. 2,5 mikrogram av det lagrade cyanokobalaminet eller 0,05 % av kroppens totala lager byts ut dagligen. Lagret motsvarar ca 3 års vitaminbehov. Cyanokobalamin utsöndras huvudsakligen via galla och merparten återabsorberas i det enterohepatiska kretsloppet. Om kroppens lagringskapacitet överskrids till följd av höga vitamindoser, särskilt vid parenteral administrering, utsöndras den extra mängden i urin.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

*Tiamin:* Mycket höga i.v. doser av tiamin är letala i djurstudier: LD50 är 125 mg/kg hos mus, 250 mg/kg hos råtta, 300 mg/kg hos kanin och 350 mg/kg hos hund.

Hos människa ger mycket höga i.v. doser (ca 10 g) upphov till ganglieblockad när tiamin binds till kolinerga nikotinreceptorer.

*Pyridoxin:* Toxiciteten av pyridoxin är relativt låg. Den akuta toxiciteten (LD50) för pyridoxinhydroklorid är 6000 mg/kg (p.o.) och 700 mg/kg (i.v.) hos mus och 3700 mg/kg (s.c.) hos råtta. Ingen kronisk toxicitet observerades hos hund och råtta vid doser på 20 och 25 mg/kg/dag. Inga teratogena effekter observerades hos råtta efter en dos på 80 mg/kg/dag. Hos hundar observerades skador i nervsystemet efter administrering av 1 000 mg pyridoxin/kg/dag under flera dagar.

*Cyanokobalamin:* Toxiciteten av cyanokobalamin är mycket låg. LD50 hos mus är 1600 mg (i.p. och i.v.). Inga uppgifter avseende karcinogenicitet eller teratogenicitet för cyanokobalamin finns i litteraturen. Det finns inga kända fall av hypervitaminos eller förgiftning orsakad av cyanokobalamin hos människa.

*Kombination av tiamin, pyridoxin och cyanokobalamin:*

Studier med denna vitaminkombination tyder på att kombinationen tolereras väl och inte heller har några teratogena effekter. Studierna utfördes med Neurobion injektionsvätska, lösning (tiamin 100 mg/3 ml, pyridoxin 100 mg/3 ml och cyanokobalamin 1 mg/3 ml).

Akut toxicitet Råttor i.v.	LD50 = 3,51 mg/kg. Ingen senare dödlighet.
Subakut toxicitet Råttor i.m.	3 ml/dag i 4 veckor tolererades systematiskt.
Subakut toxicitet Beagle i.v.	Inga intoleransreaktioner observerades vid daglig i.v. administrering under 4 veckor med doser på 0,1 ml/kg, 0,3 ml/kg, 1,0 ml/kg och 3,0 ml/kg.
Teratogenicitet Kanin i.m.	Ingen signifikant skillnad kunde observeras jämfört med kontrollgruppen vid dagliga doser på 0,3 ml/kg, 1,0 ml/kg och 3,0 ml/kg på dag 6–18 av dräktigheten.
Karcinogenicitet	Ej känd.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: Magnesiumstearat, metylcellulosa, natriumstärkelseglykolat, gelatin, mannitol, talk, glycerol 85 %, vattenfri kolloidal kiseldioxid, renat vatten.

Dragering: Montanglykolvax, gelatin, metylcellulosa, akaciagummi, glycerol 85 %, povidon, kalciumkarbonat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, kaolin, titandioxid (E171), talk, sackaros.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

2 år (PVC/PVDC Al-blistersförpackning)

30 månader (glasflaska)

Vid förvaring i originalförpackningen vid högst 25 °C.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

*Förpackningar:* 20 tabletter, blisterförpackning (Al/PVC/PVDC), kartong, bipacksedel.

100 tabletter, brun glasburk, skruvlock av aluminium, kartong, bipacksedel.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1093

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

03.03.1965/2.11.2006

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22.01.2022