

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Neurogamma 100 mg/100 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje benfotiaminum 100 mg a pyridoxini hydrochloridum 100 mg

Pomocná látka se známým účinkem: jedna obalená tableta obsahuje 92,399 mg sacharózy a 0,67 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Bílé, kulaté bikonvexní obalené tablety s hladkým povrchem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba systémových neurologických onemocnění vyvolaných klinickým nedostatkem vitamínu B₁ a B₆.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje o přípravku Neurogamma týkající se dětí a dospívajících.

Dospělí

Pokud není předepsáno jinak, užívají dospělí 1 tabletu přípravku Neurogamma denně. V akutních stavech je možné zvýšit dávku až na 3x denně 1 tabletu přípravku Neurogamma.

Starší pacienti

Podle dostupných klinických a farmakokinetických údajů žádná úprava dávky není nutná.

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost u pacientů s poruchou funkce jater nebyla stanovena.

Porucha funkce ledvin

Pro doporučení ohledně dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici odpovídající údaje.

Délka trvání léčby

Po 4 týdnech má lékař rozhodnout, zda je zvýšená dávka vitaminů B₆ a B₁ (3x denně 1 tableta) nadále nutná. Podle potřeby se má dávka snížit na 1 tabletu přípravku Neurogamma denně, aby se snížilo riziko neuropatií spojených s vitaminem B₆.

Způsob podání

Perorální podání

Obalená tableta se má polknout celá a zapít dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podávání přípravku Neurogamma po dobu delší než 6 měsíců může způsobit neuropatie.

Jedna obalená tableta obsahuje 92,399 mg sacharózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné obalené tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- Terapeutické dávky vitaminu B₆ mohou snížit účinnost L-dopy.
- Současné podávání antagonistů pyridoxinu (např. hydralazinu, isoniazidu (INH), D-penicilaminu, cykloserinu), alkoholu a dlouhodobé užívání perorálních kontraceptiv obsahujících estrogeny může vést k nedostatku vitaminu B₆.
- Thiamin se deaktivuje 5-fluorouracilem, protože 5-fluorouracil kompetitivně inhibuje fosforylaci thiaminu na thiaminpyrofosfát.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Doporučená denní dávka v těhotenství je 0,9–1,8 mg vitaminu B₁ a 1,2 – 2,0 mg vitamin B₆. Nebylo dosud prokázáno, že by podávání vyšších než doporučených denních dávek bylo bezpečné. Proto je přípravek Neurogamma v těhotenství kontraindikován.

Kojení

Doporučená denní dávka v období kojení je 1,0–1,8 mg vitaminu B₁ a 1,2 – 2,0 mg vitamin B₆. Vitaminy B₁ a B₆ se vylučují do mateřského mléka. Ve studiích na zvířatech mohly vysoké dávky vitaminu B₆ potlačit tvorbu mateřského mléka. Bezpečnost doporučených dávek přípravku Neurogamma v období kojení nebyla stanovena. Proto má být vždy pečlivě zvážen poměr přínosů a rizik. Dávky vitaminu B₆ až do 25 mg/den nevzbuzují žádné bezpečnostní obavy týkající se matky nebo novorozence.

Fertilita

Nejsou dostupné klinické údaje o vlivu vitaminů B₁ a B₆ na fertilitu. Viz bod 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Neurogamma nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro hodnocení výskytu nežádoucích účinků je použita následující klasifikace jejich frekvence:

Velmi časté: ($\geq 1/10$)

Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté: ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné: ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné: ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: Mohou se vyskytnout ojedinělé případy hypersenzitivní reakce jako jsou kožní reakce (kopřivka, exantém) a šokové stavy

Poruchy nervového systému:

Není známo: Dlouhodobé používání po dobu delší než 6 měsíců může způsobit periferní senzorycké neuropatie (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy:

Velmi vzácné: v klinických studiích benfotiaminu byly v ojedinělých případech zaznamenány gastrointestinální poruchy jako je nauzea a další gastrointestinální obtíže (nadýmání, průjem, zácpa, bolest břicha).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

S ohledem na široké terapeutické rozmezí se při perorálním podávání benfotiaminu žádné projevy předávkování neočekávají.

Vysoké dávky vitamínu B₆ (vyšší než 1 g/den) mohou i při krátkodobém podávání vést k neurotoickým účinkům. Také dávky 100 mg/den mohou vést k neuropatiím, pokud jsou podávány po dobu delší než 6 měsíců.

Předávkování se obvykle projevuje jako senzorycké polyneuropatie, případně s ataxií. Extrémně vysoké dávky se mohou projevit jako křeče. U novorozenců a kojenců může nastat hluboký útlum, hypotonie a respirační poruchy (dyspnoe, apnoe).

Léčba předávkování

Po požití dávek pyridoxin-hydrochloridu vyšších než 150 mg/kg tělesné hmotnosti se doporučuje vyvolat zvracení a podat aktivní uhlí. Zvracení je nejúčinnější během prvních 30 minut po požití, nicméně mohou být nutná i další léčebná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vitaminy; Vitamin B1 v kombinaci s vitaminem B₆ a/nebo B₁₂
ATC kód: A11DB

Benfotiamin

Benfotiamin, proléčivo thiaminu (vitamin B₁), se účastní dvou hlavních typů metabolických reakcí: dekarboxylace α -ketokyselin (např. pyruvátu, α -ketoglutarátu a rozvětvených ketokyselin) a transketolace (např. u hexóza- a pentózafosfátů). Proto je hlavní fyziologickou rolí thiaminu funkce koenzymu metabolismu cukrů, kde je TPP potřebný na několika stupních při glykolýze k získávání energie. Kromě své metabolické role koenzymu hraje thiamin roli v neurotransmitterové funkci a v nervovém vedení. Ve vysokých dávkách potlačuje thiamin přenos nervového vzruchu a může tedy mít analgetické účinky.

Časná stadia nedostatku thiaminu mohou být doprovázena nespecifickými příznaky, které mohou být přehlédnuty nebo snadno špatně interpretovány. Klinické známky nedostatku zahrnují nechutenství; ubývání na váze; duševní změny, jako je apatie, zhoršení krátkodobé paměti, zmatenost a podrážděnost; svalová slabost a kardiovaskulární účinky, jako je zvětšené srdce. Funkčními následky těžkého nedostatku thiaminu je srdeční selhání, svalová slabost, periferní a centrální neuropatie. Klinické projevy beri-beri (těžký nedostatek thiaminu) se mění s věkem. U dospělých se může projevit suchá (paralytická nebo nervová), vlhká (srdeční) nebo cerebrální (Wernickeho-Korsakovův syndrom) formy beri-beri.

Pyridoxin-hydrochlorid

Pyridoxin-hydrochlorid je vitamin B₆. Přeměňuje se na pyridoxalfosfát, který je koenzymem v řadě metabolických transformací: dekarboxylace aminokyselin dávající aminy, z nichž mnohé jsou důležitými neurotransmitery a hormony; transaminace aminokyselin na ketokyseliny, které se poté oxidují a využívají jako metabolické palivo; fosforolytické štěpení glykogenu na glukósa-1-fosfát; tvorba kyseliny alfa-aminolevulinové, což je prekurzor hemu; a dekarboxylace fosfatidylserinu na fosfatidylethanolamin při syntéze fosfolipidů.

Klinickými příznaky nedostatku vitaminu B₆ jsou poruchy periferního cití a neuritida a útlum centrálního systému, zmatenost, zvýšená podrážděnost a nespavost. I jen marginální nedostatek může ovlivnit enzymy účastnící se metabolismu několika mozkových neurotransmiterů (5-hydroxytryptaminu, kyseliny α -aminomáselné). U malých dětí vyvolává nedostatek pyridoxinu záchvaty křečí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Benfotiamin

Absorpce

Na rozdíl od ve vodě rozpustných derivátů thiaminu se benfotiamin absorbuje pasivní difuzí zejména v duodenu. Absorpce je úměrná dávce, což vede k vyšším koncentracím v krvi a tkáních, než jsou ekvimolární množství thiaminu, i když se podávají komparativně nízké dávky.

Benfotiamin je proléčivo, ve kterém je thiazolový kruh, který odpovídá za vitaminové vlastnosti, během pasáže slizniční bariérou uzavřen. V tucích rozpustný S-benzoylthiamin vzniká disociací monofosfátové skupiny benfotiamin ve střevní sliznici.

Distribuce

Celkový obsah thiaminu v těle je okolo 30 mg. V krvi je 75 % v erytrocytech, 15 % v leukocytech a 10 % v plasmě. Většina thiaminu je ve formě thiamindifosfátu (okolo 80 %), přičemž thiamintrifosfát tvoří až 5 až 10 % a thiamin a thiaminmonofosfát zbytek. Tyto čtyři formy se mohou přeměňovat jedna v druhou.

Biotransformace

S-benzoylthiamin se transformuje na O-benzoylthiamin a na thiamin enzymatickou debenzoylací závislou na pH a nezávislou na dalších enzýmech. Thiamin se v tkáních rychle přeměňuje na difosfátové a v menší míře na trifosfátové estery. Všechn thiamin přesahující potřeby tkání a vazebnou a skladovací kapacitu je rychle vyloučen do moči ve volné formě.

Eliminace

Thiamin se vylučuje do moči. Poločas thiaminu v těle je 9,5 až 18,5 dne. Vedle volného thiaminu a malého množství thiamindifosfátu a thiamindisulfidu byl popsáno okolo 20 metabolitů thiaminu.

Pyridoxin-hydrochlorid

Absorpce

Fosforylované formy vitamínu B₆ v potravě se v tenkém střevě enzymaticky hydrolyzují a pasivní difúzí se absorbují jako pyridoxin, pyridoxal a pyridoxamin. Rozsah absorpce se po resekcii žaludku nebo u pacientů s malabsorpčním syndromem snižuje. V tračníku k žádné absorpci nedochází.

Distribuce

Pyridoxin-hydrochlorid se v krevní plasmě nachází z asi 60 % jako pyridoxal-5'-fosfát (PLP), z 15 % jako pyridoxin (PN) a ze 14 % jako pyridoxal (PL) a z větší části je vázán na albumin. Transportní formou je PL. K prostupu přes buněčnou membránu se PLP navázaný na albumin hydrolyzuje alkalickými fosfatázami na PL. V erythrocytech je PLP navázan zejména na hemoglobin. Hlavním orgánem, kde dochází k transformaci PN a pyridoxaminu přijatého v potravě, jsou játra. Vitamin B₆ se skladuje v játrech, přičemž okolo 50 % je rovněž přítomno ve svalech, kde je navázáno na glykogenfosforylázu. PN je rovněž skladován v mozku, kde k příjmu dochází prostřednictvím saturovatelného procesu. Bylo prokázáno, že plasmatické hladiny PN vitamérů úzce odrážejí koncentrace PN v játrech. Celková tělesná zásoba u dospělých je mezi 6 a 27 mg. V tkáních jsou tři formy vitamínu B₆ přítomny hlavně jako 5-fosforylované deriváty PL a pyridoxaminu. Vazba na proteiny hraje v distribuci a eliminaci metabolitů vitamínu B₆ dominantní roli. PLP je v plasmě téměř úplně navázan na proteiny, zatímco PL je navázan pouze částečně a PN je zcela volný.

Biotransformace

Po perorálním podání podstupuje pyridoxin-hydrochlorid v játrech významnou metabolizaci na pyridoxalfosfát, pyridoxaminfosfát a kyselinu 4-pyridoxovou. Většina absorbovaného nefosforylovaného vitamínu B₆ jde do jater. PN, PL a PM se PL kinázou konvergují na PNP, PLP a PMP. PNP, který se normálně nachází pouze ve velmi nízkých koncentracích, a PMP se oxidují na PLP prostřednictvím PNP oxidázy. PMP rovněž vzniká z PLP prostřednictvím transaminázových reakcí. PLP je v tkáních navázan na různé proteiny; což jej chrání před působením fosfatáz.

Eliminace

Hlavní cestou eliminace vitamínu B₆ je renální exkrece. Pyridoxal se v játrech oxiduje za vzniku kyseliny 4-pyridoxové, která tvoří 64 % dávky vyloučené močí. Pyridoxin-hydrochlorid se také vylučuje do moči, ale pyridoxal samotný se reabsorbuje v renálních tubulech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje, které by byly relevantní pro předepisující lékaře a doplnily údaje již uvedené předchozích bodech Souhrnu údajů o přípravku, nejsou k dispozici.

Reprodukční toxicita

Vitamíny B₁ a B₆ mohou prostupovat placentou, přičemž fetální koncentrace jsou vyšší než koncentrace u matky. Výsledky studií reprodukční toxicity vitamínů B₁ a B₆ nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

koloidní bezvodý oxid křemičitý
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
povidon K30
mastek
částečné vyšší nasycené acylglyceroly.

Potahová vrstva tablety:

šelak, (obsahuje triethyl-citrát, povidon K30)
sacharóza
uhličitan vápenatý
mastek
povidon K30
koloidní bezvodý oxid křemičitý
arabská klovatina
kukuřičný škrob
oxid titaničitý (E171)
makrogol 6000
glycerol 85%
polysorbát 80
montanglykolový vosk.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvé průhledné PVC/PVDC/Al blistry.
Balení po 30, 60 a 100 obalených tabletách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

86/829/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 2. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 10. 2021