

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Neurobion, associação, solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola de solução injetável (3 ml) contém 100 mg de cloridrato de tiamina, 100 mg de cloridrato de piridoxina e 1 mg de cianocobalamina.

Excipientes com efeito conhecido:

Potássio - 0,019 mg/ml (sob a forma de cianeto de potássio)

Sódio - 13,99 mg/ml (sob a forma de hidróxido de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento adjuvante da neurite e nevralgia (neuropatias), como nevralgia do trigémio, nevralgia intercostal, isquiálgia, síndrome lombar, síndrome cervical, síndrome ombro-braço, nevrite radicular devido a doenças degenerativas da coluna vertebral e paresia facial.

Prevenção e tratamento de deficiências de vitamina B1, B6 e/ou B12.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Em casos graves pode administrar-se uma ampola por dia enquanto os sintomas agudos persistirem. Na terapêutica de seguimento deverão administrar-se 2 a 3 ampolas por semana. Dependendo da doença subjacente, esta posologia poderá ser suficiente desde o início da terapêutica.

São recomendadas 1-3 injeções por semana, dependendo da avaliação médica, em caso de problemas de absorção prolongados e/ou necessidade de tratamento de longa duração.

Nos dias em que não é feita a administração das ampolas ou como continuação da terapêutica com solução injetável pode utilizar-se Neurobion comprimidos revestidos.

Duração do tratamento: A posologia e a duração do tratamento devem ser definidas pelo médico, tendo em conta a condição do doente.

Populações especiais:

As populações de risco incluem doentes diabéticos, idosos, abuso de álcool, doentes com compromisso renal ou em hemodiálise, malnutrição ou sob medicação com influência nos níveis de vitaminas. Nestes doentes o défice de vitaminas B1, B6 e/ou B12 pode traduzir-se em sintomas neurológicos (formigueiro, distúrbios de sensibilidade como dormência ou hipersensibilidade) e alodinia.

Doentes com insuficiência renal

A resposta clínica poderá ser afetada pelo aumento da perda de vitaminas hidrossolúveis como a vitamina B1, B6 e B12, pelo que poderá ser necessário um aumento da dose do medicamento.

Doentes diabéticos

A resposta clínica poderá ser afetada pelo aumento da excreção urinária das vitaminas B1 e B6, e a absorção de vitamina B12 poderá estar afetada em doentes diabéticos a tomar metformina. Nestes casos, poderá ser necessário um aumento da dose do medicamento.

População pediátrica

A utilização de Neurobion em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

Modo de administração

A solução injetável de Neurobion é administrada através de injeção por via intramuscular.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Crianças com idade inferior a 18 anos (devido às doses elevadas de substâncias ativas).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes e populações em risco de desenvolvimento de deficiências de vitamina B1, B6 e B12 incluem doentes diabéticos, idosos, indivíduos com abuso de álcool, doentes com compromisso renal ou em hemodiálise, em casos de malnutrição, doentes sob medicação com influência nos níveis de vitaminas.

A deficiência pode estar associada a sintomas neurológicos como formigueiro, distúrbios de sensibilidade (dormência ou hipersensibilidade), alodinia e outros sintomas.

Na literatura são descritas neuropatias após ingestão de longa duração (superior a 6-12 meses) com uma dose média diária de vitamina B6 superior a 50 mg. Por conseguinte, recomenda-se uma monitorização regular do doente sob tratamento de longa duração com Neurobion. Quando por razões médicas, os doentes tomam doses elevadas de vitamina B6 ou fazem um tratamento de longa duração, pode fazer-se abstinência periódica do tratamento como medida de proteção. Os dados disponíveis

demonstram que a interrupção do tratamento quando surgem os primeiros sintomas neurológicos resulta num retorno à atividade normal.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por ampola, ou seja, é praticamente "isento de potássio".

Este medicamento contém 41,97 mg de sódio por ampola. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A vitamina B6 (piridoxina) pode diminuir o efeito da L-DOPA.

Os antagonistas da piridoxina, como por exemplo, a isoniazida (INH), a cicloserina, a penicilamina e a hidralazina podem diminuir a eficácia da vitamina B6 (piridoxina).

Diuréticos da ansa de utilização prolongada, como por exemplo a furosemida, podem acelerar a eliminação e, consequentemente, diminuir os níveis séricos da vitamina B1 (tiamina).

A utilização de longa duração de agentes redutores da acidez pode levar à deficiência de vitamina B12.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não são conhecidos quaisquer riscos associados à utilização de Neurobion, na posologia recomendada, durante a gravidez.

Amamentação

As vitaminas B1, B6 e B12 são excretadas no leite materno, mas os riscos de sobredosagem para o lactente são desconhecidos. Em casos particulares, doses elevadas de vitamina B6, isto é, doses diárias superiores a 600 mg, podem inibir a produção de leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Neurobion sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência precisa dos efeitos indesejáveis não pode ser determinada, uma vez que a maioria deriva de relatos espontâneos durante a fase de pós-comercialização.

Os efeitos indesejáveis estão listados abaixo de acordo com os sistemas de órgãos e frequências. As definições abaixo apresentadas aplicam-se à terminologia das frequências utilizada nesta secção:

Muito frequentes	($\geq 1/10$)
Frequentes	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Pouco frequentes	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raros	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Muito raros	($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sistema imunitário:

Muito raros: choque anafilático

Desconhecido: reações de hipersensibilidade, tais como sudação, taquicardia e reações cutâneas como prurido e urticária.

Doenças gastrointestinais:

Desconhecido: sintomas gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Desconhecido: foram registados casos isolados de acne ou eczema após a administração de doses de vitamina B12 administradas por via parentérica.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Desconhecido: reações no local da injeção.

Doenças renais e urinárias:

Desconhecido: cromatúria ("urina avermelhada", nas primeiras 8 horas após uma administração, que normalmente se resolve no prazo de 48 horas).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem prolongada com vitamina B6 por um período superior a 2 meses, e numa dose superior a 1 g por dia, pode causar efeitos neurotóxicos.

Não foram descritos casos de sobredosagem com tiamina ou cianocobalamina.

A neuropatia sensorial e outras síndromes de neuropatia sensorial que podem ser causadas pela administração de longa duração de doses elevadas de piridoxina melhoram gradualmente após a interrupção da vitamina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 11.3.1.3 – Nutrição. Vitaminas e sais minerais. Vitaminas. Associações de vitaminas, código ATC: A11DB

Neurobion contém as vitaminas B1, B6 e B12 que atuam como coenzimas e, dessa forma, constituem substâncias essenciais para o metabolismo. A sua função no metabolismo das células nervosas periféricas e centrais está relacionada com a manutenção das propriedades estruturais e funcionais do sistema nervoso.

As funções neuroespecíficas das vitaminas podem explicar o motivo dos sinais e sintomas neurológicos predominarem em caso de deficiência.

Tiamina (vitamina B1):

O pirofosfato de tiamina é a forma eficaz da vitamina B1 e atua como coenzima para um número de enzimas (por exemplo, a piruvato desidrogenase e a transcetolase). Desta forma, a vitamina B1 está principalmente envolvida no metabolismo dos hidratos de carbono; contudo, também intervêm na síntese de lípidos e aminoácidos. As células nervosas cobrem as suas necessidades energéticas exclusivamente através de oxidação enzimática e descarboxilação da glucose, razão pela qual o aporte adequado de vitamina B1 é de importância decisiva.

A tiamina também está envolvida na condução dos impulsos nervosos. Adicionalmente, os resultados obtidos nos ensaios experimentais indicam um efeito analgésico.

As manifestações de deficiência de vitamina B1 são múltiplas e podem envolver o sistema nervoso central e periférico, o sistema cardiovascular, a pele e outros sistemas do organismo. Sintomas específicos podem incluir polineuropatia com parestesia (formiguelo, ardor, dormência), hiperestesia (sensibilidade aumentada), fraqueza muscular, alteração da sensibilidade à temperatura, edema e outros.

Piridoxina (vitamina B6):

O fosfato de piridoxal, a forma biologicamente ativa da piridoxina, é a coenzima determinante no metabolismo dos aminoácidos. Está envolvida na formação de aminas fisiologicamente ativas (por exemplo, serotonina, histamina e adrenalina) através de processos de descarboxilação, assim como nos processos anabólicos e catabólicos através de desaminação.

O fosfato de piridoxal desempenha uma função essencial no sistema nervoso, especialmente no metabolismo dos neurotransmissores controlado enzimaticamente. Adicionalmente, como catalisador dos passos iniciais da biossíntese da esfingosina, o fosfato de piridoxal tem uma posição chave no metabolismo dos esfingolípidos. Os esfingolípidos são constituintes essenciais das bainhas de mielina das células nervosas. Os estudos experimentais efetuados em modelos animais demonstraram que a vitamina B6 tem um efeito analgésico.

A deficiência de vitamina B6 pode estar associada a neurite e neuropatia periférica, parestesia, ardor, disestesia dolorosa, distúrbios do metabolismo do oxalato, depressão das respostas imunológicas, anemia, lesões das membranas mucosas e outros sintomas.

Cianocobalamina (vitamina B12):

A vitamina B12 na sua forma ativa (5-desoxiadenosilcobalamina e metilcobalamina) está envolvida no deslocamento do hidrogénio intramolecular catalisado enzimaticamente e na transferência intramolecular de grupos metilo. A vitamina B12 está envolvida na síntese de metionina (diretamente associada à síntese dos ácidos nucleicos) e no metabolismo lipídico pela via da conversão do ácido propiónico em ácido succínico.

A vitamina B12 está envolvida na metilação da proteína básica da mielina, um constituinte das bainhas de mielina do sistema nervoso. A metilação aumenta as propriedades lipofílicas da proteína básica da mielina, o que por sua vez favorece uma integração aumentada nas bainhas de mielina.

A deficiência de vitamina B12 pode resultar em sintomas neurológicos como parestesia, dormência, dificuldades na marcha, sensação de vibração diminuída, polineurite (particularmente sensorial, nas extremidades distais), ataxia e outros. Outros sintomas podem ser anemia, atrofia ótica, alteração do estado mental e outros.

Associação das vitaminas B1, B6 e B12:

As vitaminas neurotróficas B1, B6 e B12 têm uma importância fundamental no metabolismo do sistema nervoso central e periférico, não só pelo papel que cada uma delas desempenha individualmente, mas também pelas ligações bioquímicas entre si, que justificam a sua utilização em associação.

Adicionalmente, a maioria dos doentes idosos, diabéticos, com insuficiência renal ou com antecedentes de abuso de álcool, apresentam um risco aumentado de deficiência das três vitaminas neurotróficas.

Os estudos em modelos animais demonstraram que esta combinação de vitaminas neurotróficas do complexo B acelera os processos de regeneração das fibras nervosas lesadas, o que origina uma melhoria na recuperação funcional do nervo e reinnervação muscular.

Num modelo experimental de diabetes em ratos, a administração de vitaminas do complexo B preveniu ou atenuou as lesões nervosas características, de forma que a deterioração das propriedades funcionais foi interrompida (efeito antineuropático).

Adicionalmente, foi demonstrado o efeito sinérgico da associação das vitaminas B1, B6 e B12 com anti-inflamatórios não esteroides no tratamento da dor.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não é expectável que a administração combinada das vitaminas B1, B6 e B12 tenha um efeito negativo na farmacocinética individual de cada uma destas vitaminas.

Tiamina (vitamina B1):

A semivida biológica da tiamina em humanos é de cerca de 9,5 a 18,5 dias, com uma semivida de eliminação de aproximadamente 4 horas. A capacidade de reserva da tiamina é de 4 a 10 dias. A taxa de renovação elevada e o armazenamento limitado da tiamina (20-30 mg, principalmente no coração, cérebro, fígado e rins) requerem uma ingestão diária adequada de tiamina para responder às necessidades. Após 2-3 semanas de cessação da ingestão de tiamina pode apresentar-se

deficiência de tiamina. Os sintomas típicos são cansaço, náuseas, vômitos, obstipação, cefaleias, taquicardia e reflexos musculares fracos.

Piridoxina (vitamina B6):

A vitamina B6 é fosforilada principalmente no fígado, formando o fosfato piridoxal biologicamente ativo. De modo a atravessar as membranas celulares, a vitamina B6 fosforilada tem de ser hidrolisada pela fosfatase alcalina para libertar vitamina B6. O transporte para o interior das células é feito por difusão simples seguida de refosforilação. As concentrações máximas são atingidas após 3,5 a 4 horas. A semivida biológica do fosfato piridoxal é de cerca de 15 a 25 dias com uma semivida de eliminação de aproximadamente 3 horas. A capacidade de armazenamento de vitamina B6 é de 14 a 42 dias.

Cobalamina (vitamina B12):

Sabe-se que a vitamina B12 oral tem uma taxa de absorção baixa que pode sofrer redução adicional em doentes submetidos a cirurgia bariátrica, doentes idosos, doentes em hemodiálise e em doentes com outras situações que provoquem malabsorção. Além da absorção ativa da vitamina B12 oral ser saturável, levando à absorção diária de aproximadamente 1,5 µg, a vitamina B12 é também absorvida por difusão passiva. A proporção absorvida por difusão passiva é apenas aproximadamente 1% da quantidade ingerida. Verifica-se ainda redução adicional em doentes que foram submetidos a cirurgia bariátrica ou que têm uma absorção gastrointestinal comprometida devido a outras doenças. Nestes doentes, pode estar indicada a administração parentérica.

Cerca de 90% da cobalamina plasmática está ligada às proteínas (transcobalaminas). A maioria da vitamina B12 que não circula no plasma é armazenada no fígado.

A vitamina B12 é eliminada principalmente na bílis, sendo na sua maior parte, reabsorvida pela circulação enterohepática. Se a capacidade de armazenamento for ultrapassada pela utilização de doses elevadas de vitamina, principalmente por administração parentérica, a fração não retida é eliminada pela urina.

Os resultados de estudos farmacocinéticos com preparações parentéricas de vitamina B sugerem que as vitaminas B administradas pelas vias intramuscular e intravenosa levam a um aumento dos níveis plasmáticos de cianocobalamina superior ao de doses orais elevadas. As preparações parentéricas e as administrações orais de vitaminas B1, B6 e B12 são igualmente bem toleradas. Consequentemente, a administração parentérica das vitaminas B1, B6 e B12 pode ser adequada para restabelecimento rápido das reservas de vitaminas em casos de deficiências agudas, em doentes com problemas de absorção de vitamina B e em doentes com necessidade aumentada de vitamina devido a situações patológicas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos não-clínicos com a associação tiamina, piridoxina e cianocobalamina. No entanto, para as vitaminas individuais, não foram identificados dados de segurança pré-clínicos relevantes, para além da informação mencionada noutras secções do Resumo das Características do Medicamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio
Cianeto de potássio
Água para preparações injetáveis
Dióxido de carbono

6.2 Incompatibilidades

Não é recomendável a mistura de Neurobion solução injetável com outros medicamentos na mesma seringa.

Outras vitaminas, especialmente a cianocobalamina, podem ser inativadas pelos produtos de decomposição da vitamina B1.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas com 3 ml de solução injetável.
Embalagens com 6 e 12 ampolas de vidro âmbar tipo I.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Práticas seguras com injetáveis:

Não reutilize seringas nem agulhas. As seringas e agulhas têm de ser eliminadas imediatamente após a sua utilização. As práticas de injeção inseguras, incluindo a utilização repetida de seringas e agulhas, são uma das principais fontes de infeção por patógenos transmitidos pelo sangue, contribuindo para a disseminação global do VIH, Hepatite B e C e causando septicemia e outras situações graves.

As seringas e as agulhas usadas não devem ser eliminadas em recipientes de lixo comum ou sanitários, devendo ser eliminadas num recipiente adequado para objetos cortantes.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 9266106 – 3 ml de solução injetável, associação, 6 ampolas de vidro âmbar tipo I.

Nº de registo: 9266114 – 3 ml de solução injetável, associação, 12 ampolas de vidro âmbar tipo I.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 outubro 1970

Data de revisão: 22 maio 2002

Data da última renovação: 22 maio 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO