

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### НЕЙРОБІОН

(NEUROBION®)

#### **Склад:**

*діючі речовини:*

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить: тіаміну дисульфід (вітаміну B<sub>1</sub>) 100 мг, піридоксину гідрохлориду (вітаміну B<sub>6</sub>) 200 мг, ціанокобаламіну (вітаміну B<sub>12</sub>) 200 мкг;

*допоміжні речовини:* магнію стеарат, метилцелюлоза, натрію крохмальгліколят (тип А), желатин, маніт, тальк, гліцерин (85 %), кремнію діоксид колоїдний безводний, очищена вода;

оболонка: віск гірський, желатин, метилцелюлоза, акація, гліцерин (85 %), повідон 25, кальцію карбонат, кремнію діоксид колоїдний безводний, каолін, титану діоксид (Е 171), тальк, сахароза.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі, двоопуклі, блискучі, майже білого кольору таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати вітаміну B<sub>1</sub> в комбінації з вітаміном B<sub>6</sub> та/або вітаміном B<sub>12</sub>. Код АТХ А11D В.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка*

##### Тіамін (вітамін B<sub>1</sub>)

Тіамінпірофосфат є активною формою вітаміну B<sub>1</sub>, що для ряду ензимів (таких як піруватдегідрогеназа та транскетолаза) діє як коензим. У результаті цього вітамін B<sub>1</sub> головним чином бере участь у метаболізмі вуглеводів, а також відіграє роль у синтезі ліпідів та амінокислот. Нервові клітини отримують енергію виключно шляхом ферментативного окислення і декарбоксилювання глюкози, тому так важливо забезпечити надходження достатньої кількості вітаміну B<sub>1</sub>. Тіамін також бере участь у проведенні нервових імпульсів.

##### Піридоксин (вітамін B<sub>6</sub>)

Піридоксальфосфат, біологічно активна форма піридоксину, є визначальним коензимом у метаболізмі амінокислот. Шляхом декарбоксилювання він бере участь в утворенні фізіологічно активних амінів (таких як серотонін, гістамін, адреналін), а також в анаболічних та катаболічних процесах шляхом трансамінування.

Піридоксальфосфат відіграє невід'ємну роль у роботі центральної нервової системи, особливо в метаболізмі нейромедіаторів, що контролюється ензимами. Піридоксальфосфат відіграє ключову роль в метаболізмі сфінголіпідів, тому що є каталізатором першого етапу біосинтезу сфінгозину. Сфінголіпіди є невід'ємними компонентами мієлінової оболонки нервових клітин.

#### Кобаламін (вітамін B<sub>12</sub>)

Вітамін B<sub>12</sub> у своїй активній формі (5-дезоксіденозилкобаламін і метилкобаламін) бере участь у каталізованому ензимом внутрішньомолекулярному перенесенні водню та внутрішньомолекулярному перенесенні метильних груп. Вітамін B<sub>12</sub> також впливає на синтез метіоніну (тісно пов'язаний із синтезом нуклеїнових кислот) і метаболізм ліпідів через перетворення пропіонової кислоти на янтарну кислоту.

Вітамін B<sub>12</sub> бере участь у метилюванні основного білка мієліну, що є компонентом мієлінової оболонки нервових клітин. Метилювання підвищує ліпофільні властивості основного білка мієліну, покращуючи включення в мієлінову оболонку.

#### Комбінація вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> та B<sub>12</sub>

Зважаючи на їхні біохімічні функції, вітаміни B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> та B<sub>12</sub> є особливо важливими для процесів метаболізму нервової системи як поодиночі, так і в комбінації. У більшості вразливих груп пацієнтів, таких як пацієнти літнього віку, пацієнти з цукровим діабетом тощо, спостерігається дефіцит всіх 3 вітамінів.

Дослідження на тваринах показують, що комбінація вітамінів групи B пришвидшує процеси регенерації пошкоджених провідних шляхів нервової системи, що призводить до більш швидкого відновлення функціонування та м'язової іннервації.

Застосування комбінацій вітамінів групи B у щурів з цукровим діабетом запобігало характерному нервовому ураженню або зменшувало його, таким чином протидіючи погіршенню функціональних властивостей (антинейропатичний ефект). Застосування вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> та B<sub>12</sub> у ряді больових моделей у щурів показало антиноцицептивну активність із переважаючою ефективністю такої комбінації над прийомом окремих компонентів.

#### *Фармакокінетика*

Комбіноване застосування вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> та B<sub>12</sub> жодним чином не впливає на фармакокінетику окремих вітамінів.

#### Тіамін (вітамін B<sub>1</sub>)

Транспортний механізм після перорального прийому залежить від дози та має подвійну природу: активна абсорбція – до концентрації 2 мкмоль і пасивна дифузія при концентраціях, що перевищують 2 мкмоль.

Дослідження з використанням міченого радіоізотопами тіаміну продемонстрували, що найвищою є дуоденальна абсорбція, тоді як абсорбція у верхньому та середньому відділах тонкої кишки є дещо меншою. Абсорбція у шлунку та дистальних відділах тонкої кишки майже не відбувається. Тіамін, утворений у товстій кишці, не абсорбується.

Після абсорбції слизовою оболонкою кишечника тіамін транспортується до печінки через порталну систему печінки. У печінці тіамін фосфорилується тіамінкіназою до тіамінпірофосфату (TPP) та тіамінтрифосфату (TTP).

Період напіввиведення тіаміну становить приблизно 4 години (1 година у бета-фазі), біологічний період напіввиведення в організмі людини становить від 9,5 до 18,5 дня.

Організм людини може зберігати 20–30 мг тіаміну (переважно у серці, мозку, печінці і нирках). Через швидкий метаболізм резервні запаси дуже обмежені і витрачаються впродовж 4–10 днів. Основними продуктами виведення є: тіамінкарбонова кислота, пірамін, тіамін та низка ще не встановлених метаболітів (ниркова екскреція). Що більше тіаміну було прийнято, то більше тіаміну у незміненому вигляді буде екскретовано з сечею протягом 4–6 годин.

#### Піридоксин (вітамін B<sub>6</sub>)

Вітамін B<sub>6</sub> (піридоксин, піридоксаль та піридоксамін) швидко абсорбується, переважно у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, та транспортується до органів та тканин. Вітамін зв'язується з альбумінами. Приблизно 80 % піридоксальфосфату зв'язується з білками. Вітамін B<sub>6</sub> проникає у спинномозкову рідину, секретується в грудне молоко та проходить через плацентарний бар'єр. Основним продуктом виведення є 4-піридоксина кислота у кількості, що залежить від застосованої дози вітаміну B<sub>6</sub>.

Вітамін B<sub>6</sub> переважно фосфорилується у печінці, при цьому утворюється біологічно активна форма піридоксальфосфат. Щоб пройти через клітинну мембрану, фосфорильований вітамін B<sub>6</sub> має бути гідролізований лужною фосфатазою, аби вивільнився вітамін B<sub>6</sub>. Транспортування у клітині відбувається шляхом дифузії з подальшим повторним фосфорилуванням. Біологічний період напіввиведення піридоксальфосфату становить 15–25 днів, а період напіввиведення приблизно 3 години. Накопичуватися може 40–150 мг, при цьому кумуляція відбувається протягом 14–42 днів.

#### Ціанокобаламін (вітамін B<sub>12</sub>)

Абсорбція зі шлунково-кишкового тракту базується на 2 різних механізмах. Активний механізм реалізується за участю внутрішнього фактора, який секретується парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка. Після вивільнення гапторину під дією шлункового соку відбувається зв'язування вітаміну B<sub>12</sub> з внутрішнім фактором з формуванням комплексу вітаміну B<sub>12</sub> та внутрішнього фактора. Цей комплекс зв'язується зі специфічним рецепторним білком на люмінальній поверхні слизової оболонки клубової кишки.

Незалежно від внутрішнього фактора вітамін B<sub>12</sub> може потрапляти у кровообіг шляхом ненасиченої пасивної дифузії. Пасивна дифузія може відбуватися в усіх відділах тонкої кишки, дає приблизно 1–2 % всього абсорбованого вітаміну B<sub>12</sub> і не змінюється у пацієнтів, яким було проведено гастродуоденальну хірургічну резекцію, або у пацієнтів з іншими шлунково-кишковими захворюваннями, що впливають на абсорбцію вітаміну B<sub>12</sub> під дією внутрішнього фактора. Пасивне всмоктування відіграє важливу роль при призначенні терапевтичних доз, які у 100 і більше разів перевищують рекомендовану добову норму споживання вітаміну B<sub>12</sub>.

Дослідження за участю здорових добровольців показують, що максимум 1,5 мкг перорально введеного вітаміну B<sub>12</sub> абсорбується з допомогою внутрішнього фактора. Коли пероральна доза збільшується, абсорбція, пов'язана з внутрішнім фактором, досягає перенасичення, а індукована дифузією абсорбція зростає. Приблизно 90 % кобаламіну, що міститься у плазмі, зв'язано з білками (транскобаламіни). В організмі людини вітамін B<sub>12</sub> зберігається у депо, найважливішим із яких є печінка (близько 1,5 мг), а також у нирках, серці, селезінці та мозку. Загальний вміст в організмі вітаміну B<sub>12</sub> змінюється, однак за більшістю оцінок становить ~ 2–3 мг. Швидкість циркуляції становить 2,5 мкг вітаміну B<sub>12</sub> на добу, або 0,05 % кількості, що

знаходиться у організмі. Біологічний період напіввиведення становить приблизно 1 рік. Вітамін B<sub>12</sub> секретується переважно у жовч та у великій кількості реабсорбується через кишково-печінкову циркуляцію. Якщо накопичувальна здатність організму перевищена внаслідок введення високих доз, особливо парентерально, то надлишок виводиться з сечею.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Неврологічні захворювання, викликані дефіцитом вітамінів групи B.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Застосування дітям та підліткам протипоказано через високий вміст активних речовин.

Вітамін B<sub>1</sub> протипоказано застосовувати пацієнтам з алергічними захворюваннями в разі реакції гіперчутливості на вітамін B<sub>1</sub>.

Вітамін B<sub>6</sub> протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку).

Вітамін B<sub>12</sub> протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*5-фторурацил.* Тіамін інактивується 5-фторурацилом, оскільки останній конкурентно інгібує фосфорилування тіаміну в тіамінпірофосфат.

*Антациди.* Антациди знижують всмоктування тіаміну.

*Петльові діуретики.* Петльові діуретики, такі як фуросемід, що гальмують каналцеву реабсорбцію, під час довготривалої терапії можуть спричинити підвищення екскреції вітаміну B<sub>1</sub> (тіаміну) і, таким чином, зменшити рівень тіаміну.

*Леводопа.* При одночасному прийомі з леводопою вітамін B<sub>6</sub> може знижувати ефект леводопи.

*Антагоністи піридоксину.* Одночасний прийом антагоністів піридоксину (наприклад ізоніазиду (INH), гідралазину, D-пеніциламіну або циклосерину) може знижувати ефективність вітаміну B<sub>6</sub> (піридоксину).

*Продукти, що містять сульфід.* Напої, що містять сульфід (наприклад вино), посилюють деградацію тіаміну.

Вживання алкоголю та чорного чаю зменшує абсорбцію тіаміну.

#### ***Особливості застосування.***

При застосуванні вітаміну B<sub>12</sub> клінічна картина, а також лабораторні аналізи при фунікулярному мієлозі або перніціозній анемії можуть втрачати свою специфічність.

Оскільки Нейробіон містить вітамін B<sub>6</sub>, необхідно з обережністю призначати цей засіб

пацієнтам із виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки, серйозною печінковою і нирковою недостатністю в анамнезі.

Пацієнтам із новоутвореннями цей засіб застосовувати не можна, за винятком випадків, пов'язаних із мегалобластною анемією і дефіцитом вітаміну  $B_{12}$ . Препарат не застосовують при тяжкій або гострій формі декомпенсації серцевої діяльності та стенокардії.

При появі ознак периферичної сенсорної нейропатії (парестезії) потрібно переглянути дозування та призупинити застосування лікарського засобу, якщо це необхідно. При тривалому прийомі (більше 6–12 місяців) добових доз, що перевищують 50 мг вітаміну  $B_6$ , так само, як і при короткотривалому прийомі (більше 2 місяців) більше ніж 1 г вітаміну  $B_6$  на добу, спостерігалися нейропатії. У зв'язку з цим рекомендується постійний контроль при довготривалому прийомі.

Цей лікарський засіб містить сахарозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або недостатністю сахарази-ізомальтази не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на одну таблетку, тобто практично не містить натрію.

*Застосування в період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Під час вагітності та періоду годування груддю рекомендована добова норма споживання вітаміну  $B_1$  становить, як правило, 1,4 мг, а вітаміну  $B_6$  – 1,9 мг. Ці дози можуть бути перевищені лише для вагітних з явним дефіцитом вітамінів  $B_1$  і  $B_6$ , оскільки безпечність доз, вищих за рекомендовані добові дози, ще не була продемонстрована.

Дослідження впливу лікарського засобу на перебіг вагітності, ембріофетальний, пренатальний та постнатальний розвиток, проведені на тваринах, не є достатніми. Можливий ризик для людини невідомий. Лікар повинен визначити доцільність застосування лікарського засобу під час вагітності після ретельного розгляду співвідношення потенційної користі та ризику.

#### Годування груддю

Вітаміни  $B_1$ ,  $B_6$  і  $B_{12}$  секретуються в грудне молоко людини. Високі концентрації вітаміну  $B_6$  (600 мг на добу) можуть пригнічувати вироблення грудного молока. Дані досліджень на тваринах щодо ступеня секреції у грудне молоко відсутні. Рішення про призупинення годування груддю або призупинення лікування препаратом слід приймати з урахуванням потенційної користі годування груддю для дитини та потенційної користі лікування для жінки.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Цей лікарський засіб не впливає або має несуттєвий вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. У разі, якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення, слід утриматися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

По 1 таблетці, вкритій оболонкою, один раз на добу. В окремих випадках дозу можна збільшити до однієї таблетки, вкритої оболонкою, тричі на добу.

Таблетку необхідно проковтнути цілою, запиваючи великою кількістю рідини, після вживання їжі.

Тривалість застосування визначає лікар.

Щонайбільше через 4 тижні необхідно визначитись із доцільністю зменшення дози (див. розділ «Особливості застосування»).

***Діти.*** Не застосовують дітям (віком до 18 років).

### ***Передозування.***

При хронічному застосуванні у високих дозах можливе погіршення активності печінкових ферментів, біль у серці і гіперкоагуляція.

#### Вітамін B<sub>1</sub>

Тіамін має широкий терапевтичний діапазон. Дуже високі внутрішньовенні дози (більше 10 г) проявляють гангліоблокуючий ефект, подібний до ефекту кураре, та пригнічують проведення нервових імпульсів.

#### Вітамін B<sub>6</sub>

Токсичність вітаміну B<sub>6</sub> вважається дуже низькою. Однак довготривале застосування (більше 6–12 місяців) вітаміну B<sub>6</sub> у дозах, що перевищують 50 мг на добу, може викликати периферичну сенсорну нейропатію. Симптоми поступово зникають після припинення застосування вітаміну.

Безперервне застосування вітаміну B<sub>6</sub> у дозах, що перевищують 1 г на добу, довше двох місяців може призвести до нейротоксичних ефектів.

Нейропатії з атаксією та порушеннями чутливості, церебральні судоми зі змінами на ЕЕГ, а також в окремих випадках гіпохромна анемія і себорейний дерматит були описані при застосуванні більше 2 г на добу.

#### Вітамін B<sub>12</sub>

Після парентерального введення (у рідкісних випадках також після перорального застосування) високих доз спостерігалися алергічні реакції, екзематозні шкірні порушення та акнеподібні висипання.

### ***Побічні реакції.***

Нижче наведено небажані реакції за системою органів та частотою. Оцінка небажаних реакцій за частотою базується на такій класифікації:

дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (не можна оцінити на основі доступних даних).

*Порушення з боку імунної системи:* анафілаксія.

Дуже рідко: реакції підвищеної чутливості, наприклад потовиділення, тахікардія та шкірні реакції, такі як свербіж та кропив'янка, висипання.

*Порушення з боку нервової системи:* запаморочення, головний біль, нервові збудження, нездужання.

Частота невідома: довготривале застосування (більше 6–12 місяців) вітаміну В<sub>6</sub> у дозах понад 50 мг на добу може призвести до периферичної сенсорної нейропатії. Симптоми зменшуються поступово після припинення застосування вітаміну.

*Порушення з боку травної системи:* підвищення кислотності шлункового соку.

Частота невідома: скарги з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі.

*З боку нирок та сечового тракту.* Частота невідома: хроматурія (забарвлення сечі у червоний колір, яке спостерігається протягом перших восьми годин після застосування препарату та зазвичай зникає).

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Пі енд Джі Хелс Острія ГмбХ енд Ко. ОГ, Австрія.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Хосслгассе 20, 9800 Шпітталь ан дер Драу, Австрія.