

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PRONERV

(100 mg + 200 mg + 0,2 mg)film tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži:

100 mg tiamin hidrohlorida (vitamin B1)

200 mg piridoksin hidrohlorida (vitamin B6)

0,2 mg cijankobalamina (vitamin B12)

Pomoćne supstance sa poznatim efektom:

0,34 mg natrija

Listu pomoćnih supstanci vidjeti u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Pronerv su bijele do bjeličaste, okrugle i bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKE KARAKTERISTIKE

4.1. Terapijske indikacije

Pronerv se koristi u liječenju poremećaja nervnog sistema koji su uzrokovani manjkom vitamina B kompleksa.

Pronerv je namijenjen za primjenu kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

1 tableta na dan.

U pojedinim slučajevima doza se može povećati na 1 tabletu tri puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka Pronerv kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena (vidjeti odjeljak 4.3).

Način primjene

Peroralna primjena.

Tabletu progutati čitavu (ne žvakati) sa nešto tečnosti poslije obroka.

Trajanje upotrebe

Ljekar treba odlučiti o trajanju terapije.

Najkasnije poslije 4 sedmice treba donijeti odluku o smanjenju doze (vidjeti odjeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Pronerv se ne bi smio koristiti kod djece i adolescenata zbog visokih doza aktivnih sastojaka.

4.4. Posebna upozorenja i mjere predostrožnosti

Ako se pojave simptomi ili znakovi periferne senzitivne neuropatije (parestezije), treba revidirati dozu i po potrebi obustaviti terapiju. Sa dugotrajnim unosom (duže od 6 do 12 mjeseci) vitamina B6 u dnevnoj dozi većoj od 50 mg uočen je razvoj neuropatija, kao i sa kratkotrajnim unosom (preko 2 mjeseca) u dnevnim dozama većim od 1 g.

Preparati vitamina B12 mogu maskirati kliničku sliku i laboratorijske nalaze funikularne mijeloze i perniciozne anemije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po jednoj obloženoj tableti, odnosno može se smatrati lijekom „bez natrija“.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

5-fluorouracil inaktivira tiamin tako što djeluje kao kompetitivni inhibitor fosforilacije tiamina u tiamin pirofosfat.

Antacidi, alkohol i čaj smanjuju apsorpciju tiamina.

Diuretici Henleove petlje (npr. furosemid) mogu tokom dugotrajne primjene povećati ekskreciju tiamina iz organizma inhibiranjem njegove reapsorpcije u bubrežnim kanalčićima i dovesti do pada nivoa tiamina u plazmi.

Istovremena primjena antagonista piridoksina (npr. izoniazida [INH], hidralazina, D-penicilamina ili cikloserina) može povećati potrebe za vitaminom B6.

Pića koja sadrže sulfite (npr. vino) podstiču razgradnju tiamina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Opšta preporuka za dnevni unos vitamina za vrijeme trudnoće i laktacije je 1,4 mg za vitamin B1 i 1,9 mg za vitamin B6.

Trudnoća

Tokom trudnoće preporučene doze se mogu prekoračiti samo ako pacijentkinja ima potvrđen manjak vitamina B1 ili B6, jer sigurnost viših doza od preporučenih nije utvrđena.

Raspolaže se samo rezultatima koji su dobijeni na malobrojnim studijama provedenim na životinjama o uticaju ovog lijeka na trudnoću, embriono-fetalni, prenatalni i postnatalni razvoj. Mogući rizik za ljude nije poznat. Ordinirajući ljekar je taj koji će nakon pažljive procjene odnosa koristi-rizika odlučiti o upotrebi ovog lijeka tokom trudnoće.

Dojenje

Vitamini B1, B6 i B12 se izlučuju u humano majčino mlijeko. Visoke koncentracije vitamina B6 mogu inhibirati laktaciju. Nema podataka iz studija provedenih na životinjama o količini vitamina koji se izlučuju u majčino mlijeko. Stoga je potrebno pažljivo procijeniti prednosti dojenja za novorođenče u odnosu na terapijsku korist za majku kako bi se odlučilo da li prekinuti dojenje ili terapiju lijekom Pronerv.

4.7. Efekti na sposobnost upravljanja motornim vozilom i na rukovanje mašinama

Pronerv ne utiče na sposobnost aktivne vožnje i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

Vrlo često (>1/10);

Često (>1/100 do <1/10)

Povremeno (>1/1.000 do <1/100)

Rijetko (> 1/10.000 do 1/1.000)

Vrlo rijetko (<1/10.000)

Nije poznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)

Poremećaji imunološkog sistema

Vrlo rijetko: Reakcije preosjetljivosti kao što su znojenje, tahikardija i kožne reakcije poput svraba i urtikarije.

Poremećaji nervnog sistema

Nije poznato: Dugotrajni (duže od 6 do 12 mjeseci) unos vitamina B6 u dnevnim dozama većim od 50 mg mogu prouzrokovati razvoj periferne senzitivne neuropatije.

Gastrointestinalni poremećaji

Rijetko: Gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, povraćanje, dijareja i bol u abdomenu.

Opšti poremećaji i promjene na mjestu primjene lijeka

Rijetko: Glavobolja, vertigo

Prijavljivanje suspektnih neželjenih reakcija

Nakon što se primjena lijeka odobri, važno je da se prijavljuju suspektne neželjene reakcije. Na taj način se kontinuirano prati odnos koristi i rizika za dati lek. Od medicinskih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije i to putem nacionalnog sistema za prijavljivanje.

4.9. Predoziranje

Vitamin B1

Terapijski raspon za tiamin je širok. Vrlo visoke doze (preko 10 g) djeluju blokirajuće na ganglione i slično kurarinu djeluju supresorno na nervnu provodljivost.

Vitamin B6

Smatra se da je toksični potencijal vitamina B6 vrlo mali. Međutim, dugotrajni (duže od 6 do 12 mjeseci) unos vitamina B6 u dnevnim dozama većim od 50 mg može prouzrokovati razvoj periferne senzitivne neuropatije.

Neprekidni unos vitamina B6 u dnevnim dozama većim od 1 g duže od 2 mjeseca može djelovati neurotoksično.

Nakon unosa vitamina B6 u dnevnim dozama većim od 2 g opisane su neuropatije s ataksijom i ispadima senzibiliteta, cerebralnim konvulzijama uz prateće promjene na EEG-u i u vrlo rijetkim slučajevima hipohromna anemija i seboroični dermatitis.

Vitamin B12

Poslije parenteralne primjene visokih doza vitamina B12 (u rijetkim slučajevima i poslije peroralne primjene) zabilježene su alergijske reakcije, ekcematozne promjene na koži i benigni oblik akni.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vitamin B1 u kombinaciji sa vitaminom B6 i/ili vitaminom B12

ATK oznaka: A11DB

Pronerv sadrži kombinaciju neurotropnih aktivnih supstanci vitamina B kompleksa. Vitamini koje sadrži - tiamine (B1), piridoksin (B6) i kobalamin (B12) - imaju važnu ulogu koenzima u intermedijarnom metabolizmu centralnog i perifernog nervnog sistema.

Kao i svi ostali vitamini i oni su esencijalni nutrijenti koje organizam ne može sam sintetirati. Terapijska nadoknada vitaminima B1, B6 i B12 može kompenzirati manjak zbog neodgovarajućeg unosa vitamina preko hrane i na taj način osigurati dostupnost potrebnih količina koenzima. Terapijska primjena ovih vitamina u kontekstu poremećaja nervnog sistema služi za liječenje stanja uzrokovanih nedostatkom ovih vitamina (vjerojatno zbog povećane potrebe organizma za vitaminima u sklopu određenih poremećaja) i za poticanje prirodnih mehanizama obnove.

Rezultati studija provođenih na modelima pokusnih životinja ukazuju na analgetsko djelovanje vitamina B1.

5.2. Farmakokinetički podaci

Vitamin B1

Nakon peroralne primjene, tiamin u organizam dopire doznim zavisnim dvostrukim transportom. Aktivnom apsorpcijom do postizanje koncentracija od 2 $\mu\text{mol/l}$ i pasivnom difuzijom sa koncentracijama većim od 2 $\mu\text{mol/l}$. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi oko 4 sata.

U ljudskom organizmu se može deponovati oko 30 mg tiamina. Zbog brzog metaboliziranja tiamina rezervni kapaciteti su uglavnom ograničeni (4 do 10 dana).

Vitamin B6

Piridoksin se brzo apsorbuje, uglavnom u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta i iz organizma se eliminira za najviše 2 do 5 sati. U organizmu se može deponovati oko 40 do 150 mg. Iz organizma se eliminira preko urina i to u dnevnoj količini od 1,7 do 3,6 mg.

Vitamin B12

Apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta se odvija preko dva mehanizma:

- oslobađanje vitamina pod uticajem želučane kiseline i njegovo vezivanje za unutarnji (intrinzični) faktor
- pasivni prelazak u krv neovisno o unutarnjem faktoru

Pri dozama većim od 1,5 μg važniji postaje drugi mehanizam.

Kod pacijenata sa pernicioznom anemijom utvrđeno je da je poslije peroralne primjene vitamina B12 u dozi od 100 μg i više stopa apsorpcije oko 1%. Vitamin B12 se uglavnom skladišti u jetri, dnevna potreba je oko 1 μg . Brzina prometa je 2,5 μg B12 na dan ili 0,05% ukupne količine deponovane u organizmu.

Vitamin B12 se uglavnom izlučuje u žuči i u najvećem dijelu se reapsorbuje preko enterohepatične cirkulacije.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Prema nekliničkim podacima dobijenim na osnovu rezultata konvencionalnih studija farmakološke bezbjednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, toksičnosti za reprodukciju i razvoj ne postoji posebna opasnost po ljude.

Hronična toksičnost

Vrlo visoke doze vitamina B1 kod životinja su uzrokovale bradikardiju. Osim toga uočeni su i simptomi blokade vegetativnih ganglija i motornih ploča. Peroralna primjena vitamina B6 kod pasa u dnevnoj dozi od 150-200 mg na kg tjelesne težine tokom 100-107 dana uzrokovala je pojavu ataksije, mijastenije, poremećaja ravnoteže, kao i degenerativne promjene na aksonima i mijelinskim omotačima. Osim toga, u studijama provedenim na životinjama poslije primjene visokih doza vitamina B6 javljale su se konvulzije i poremećaji koordinacije.

Mutageni i kancerogeni potencijal

Tokom redovne kliničke primjene vitamina B1 i B6 ne očekuju se mutageni efekti. Nisu provedene dugotrajne studije na životinjama o kancerogenom potencijalu vitamina B1 i B6.

Reproduktivna toksičnost

Vitamin B1 se aktivno transportuje u fetus. Koncentracije vitamina B1 u fetusu i novorođenčetu su više od koncentracija vitamina B1 u organizmu majke. Nisu provedene studije razvoja humanih embriona i fetusa pri primjeni vitamina B1 u dozama većim od referentnog dnevnog unosa.

Vitamin B6 nije u dovoljnoj mjeri ispitan u studijama na životinjama. Studije embriotoksičnosti provedene na pacovima nisu pokazale teratogeni potencijal. Primjena vitamina B6 u vrlo visokim dozama kod pacova mužjaka imala je štetno djelovanje po spermatogenezu.

6. FARMACEUTSKE KARAKTERISTIKE

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

Preželatinizirani modifikovani škrob

Natrijev citrat

Monohidrat limunske kiseline

Silicijum dioksid, kolidni, bezvodni

Mikrokristalna celuloza

Magnezij stearat
Povidon

Obloga/film:

Makrogol 6000
Titanij dioksid (E 171) Talk
Hipromeloza
Poliakrilatna disperzija

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mjere opreza za čuvanje lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Aluminijsko-aluminijski blisteri sa 20 i 100 obloženih tableta.

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Bez posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach, Austrija

Proizvođač gotovog lijeka:

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach, Austrija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Viennapharm d.o.o.
Jezero 3
71 000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Pronerv 20 film tableta broj dozvole: 04-07.3-1-3080/20 od 28.10.2020.
Pronerv 100 film tableta broj dozvole: 04-07.3-1-3081/20 od 28.10.2020.

**Odobreno
ALMBIH
28.10.2020.**