

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Neurobion, associação, solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes:

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 injectável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento adjuvante na neurite e nevralgia (mononeuropatia e polineuropatia), radiculonevrites resultantes de alterações degenerativas da coluna vertebral, lumbago, ciática, síndrome cervical, síndrome ombro-braço, tratamento de manutenção da nevralgia do trigémio e tratamento de suporte da paresia do nervo facial e herpes zoster.

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Duração: a duração do tratamento é determinada pelo médico.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As neuropatias são descritas na literatura como necessitando de tratamento de longa duração (6 a 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.

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 interacção

L-Dopa: os efeitos da L-Dopa poderão ser reduzidos com a administração concomitante de vitamina B6.

Antagonistas da piridoxina, por exemplo, a isoniazida (INH), a cicloserina, a penicilamina e a hidralazina: a eficácia da vitamina B6 (piridoxina) pode estar reduzida.

Diuréticos da ansa, como por exemplo a furosemina: Devido à reduzida reabsorção tubular na terapêutica de longa duração, a eliminação da tiamina pode estar acelerada e, consequentemente, os níveis sanguíneos de tiamina podem estar reduzidos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

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

Não são conhecidos quaisquer efeitos do Neurobion sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

Doenças gastrointestinais:

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Desconhecido: foram registados casos pontuais 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: reacções no local da injeção.

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.

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 actuam como co-enzimas e, dessa forma, constituem substâncias essenciais para o metabolismo. A sua função no metabolismo das células nervosas periféricas e centrais está relacionado com a manutenção das propriedades estruturais e funcionais do sistema nervoso.

Tiamina (vitamina B1):

O pirofosfato de tiamina é a forma eficaz da vitamina B1 e actua como co-enzima 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.

Piridoxina (vitamina B6):

O fostato de piridoxal, a forma biologicamente activa da piridoxina, é a co-enzima determinante no metabolismo dos aminoácidos. Está envolvida na formação de aminas fisiologicamente activas (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 efectuados em modelos animais demonstraram que a vitamina B6 tem um efeito analgésico.

Cianocobalamina (vitamina B12):

A vitamina B12 na sua forma activa (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 (directamente 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.

Associação das vitaminas B1, B6 e B12

As vitaminas 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.

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

Em vários modelos de dor em ratos, as vitaminas B1, B6 e B12 demonstraram um efeito anti-nociceptivo, com eficácia superior à de cada uma delas administrada isoladamente. Adicionalmente, os estudos experimentais de electrofisiologia

revelaram que as influências directas das vitaminas nas vias de processamento nociceptivo na espinal medula e no tálamo poderão ser os mecanismos responsáveis pela analgesia observada clinicamente. Doses de vitaminas do complexo B insuficientes para produzirem efeitos anti-nociceptivos podem claramente potenciar o efeito de fármacos analgésicos (por exemplo, o paracetamol e o diclofenac).

Estas propriedades farmacológicas da associação das vitaminas B1, B6 e B12 correspondem aos resultados obtidos em ensaios clínicos em dupla ocultação, que demonstraram a eficácia das vitaminas do complexo B nas doenças do sistema nervoso.

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 vitamina B₁ administrada por via oral tem um mecanismo de transporte duplo, dependente da dose, isto é, absorção activa até concentrações de 2 micromol e difusão passiva para concentrações superiores a 2 micromol. De acordo com investigações utilizando tiamina marcada, verificou-se que a absorção se faz principalmente no duodeno, continuando em menor quantidade na parte superior e média do intestino delgado. Praticamente não existe absorção no estômago nem nos segmentos distais do intestino delgado. A tiamina sintetizada pela flora intestinal do cólon não é absorvida. A absorção da tiamina tem lugar após fosforilação nas células epiteliais; assume-se a existência de um mecanismo de transporte responsável pela passagem através da parede intestinal.

Após a absorção pela mucosa intestinal, a tiamina é transportada para o fígado através da circulação porta-hepática. No fígado, a tiamina é fosforilada em tiamina pirofosfato (TPP) e tiamina trifosfato (TTP) pela acção da enzima tiamina cinase.

A tiamina tem um tempo de semi-vida de eliminação de 1 hora para a fase beta. Os seus principais produtos de eliminação são: ácido tiamino-carbónico, piramina, tiamina e ainda um número não identificado de metabolitos (excreção renal). Quanto maior for a ingestão de tiamina, maior é a quantidade de tiamina intacta eliminada pelo rim nas 4-6 horas.

Piridoxina (vitamina B6):

A vitamina B6 (piridoxina, piridoxal e piridoxamina) é rapidamente absorvida, principalmente no tracto gastrointestinal superior, e transportadas para os órgãos e tecidos. As vitaminas ligam-se à albumina. Cerca de 80% do fosfato de piridoxal está ligado às proteínas plasmáticas. A vitamina B6 passa para o fluido espinal, é excretada pelo leite materno e atravessa a placenta.

O principal produto de eliminação é o ácido 4-piridóxico, cuja quantidade depende da dose de vitamina B6 administrada.

Cianocobalamina (vitamina B₁₂): A absorção de vitamina B₁₂ pelo tubo digestivo é feita por dois mecanismos:

- a vitamina B₁₂ ingerida através da dieta é libertada pela acção do suco gástrico e imediatamente ligada ao factor intrínseco para formar o complexo factor intrínseco-vitamina B₁₂.
- independentemente do factor intrínseco, a vitamina B₁₂ pode atingir passivamente a circulação sanguínea através de um mecanismo inespecífico (provavelmente por difusão).

De acordo com estudos efectuados em voluntários saudáveis, a quantidade máxima de vitamina B₁₂ administrada por via oral e absorvida com o factor intrínseco é de 1,5 microgramas. Quando esta dose oral é ultrapassada, atinge-se um ponto de saturação para a sua captação pelo factor intrínseco, surgindo então um aumento da absorção da vitamina B₁₂ por difusão.

Cerca de 90% da cianocobalamina plasmática está ligada às proteínas (transcobalaminas). A maior quantidade de vitamina B₁₂ que não circula no plasma está 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 fracção não retida é eliminada pela urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Tiamina (vitamina B₁)

Em estudos efectuados em modelos animais, doses intravenosas muito elevadas da tiamina tiveram um efeito letal:

ratinho	> 125 mg/kg
rato	> 250 mg/kg
coelho	> 300 mg/kg
cão	> 350 mg/kg

Piridoxina (vitamina B₆):

A vitamina B₆ tem uma toxicidade relativamente baixa. No ratinho a toxicidade aguda do cloridrato de piridoxina é de 6.000 mg/kg por via oral e de 700 mg/kg por via intravenosa e no rato é de 3.700 mg/kg por via subcutânea. Não foi detectada toxicidade crónica no cão e no rato com doses de 20 e 25 mg/kg por dia. Surgiram lesões do sistema nervoso de cães, após lhes ter sido administrada 1000 mg de vitamina B₆/kg por dia durante vários dias.

Cianocobalamina (vitamina B₁₂): No ratinho, a DL₅₀ é de 1600 mg/kg por via intraperitoneal e também por via intravenosa.

A literatura disponível sobre este tema não refere quaisquer dados que possam atribuir às vitaminas B₁, B₆ e B₁₂ propriedades cancerígenas, mutagénicas ou teratogénicas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

Outras vitaminas, especialmente a cianocobalamina, podem ser inactivadas 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 injectável.
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

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Nº de registo: 9266114 – 3 ml de solução injectável, 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