

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neuromultivit šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ampula (2 ml) satur:

Tiamīna hidrohlorīdu (<i>Thiamini hydrochloridum</i>) (B ₁ vitamīns)	100 mg
Piridoksīna hidrohlorīdu (<i>Pyridoxini hydrochloridum</i>) (B ₆ vitamīns)	100 mg
Ciānkobalamīnu (<i>Cyanocobalaminum</i>) (B ₁₂ vitamīns)	1 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, sarkanas krāsas šķīdums bez redzamām daļiņām.

pH 3,2-3,8.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

- B vitamīna deficīta klīnisko un subklīnisko stāvokļu ārstēšanai.
- Papildus terapijai pacientiem ar nervu sistēmas slimībām (dažādas etioloģijas polineuropātijām (sevišķi, endotoksiskām vai eksotoksiskām), neirītiem un neiralģijām, deģeneratīvo mugurkaulāja slimību, cervikālā sindroma, pleca-lāpstiņas sindroma, jostas sindroma, išialģijas, trīszaru neiralģijas, starpribu neiralģijas izraisītiem radikuloneirītiem).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Smagos (galvenokārt akūtos) gadījumos: 1 injekcija dienā, līdz izzuduši simptomi.

Mazāk smagos gadījumos, pēc akūtās fāzes beigām: 1 injekcija 1 līdz 3 reizes nedēļā.

Pediatriskā populācija

Neuromultivit lietošanas drošums bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav noskaidrots (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Intramuskulārai injekcijai.

Neuromultivit šķīduma injekcijām saturu ir paredzēts injicēt tikai intramuskulāri.

Jāizvairās no intravenozas ievadīšanas.

Injicēt drīkst tikai dzidru, sarkanu šķīdumu injekcijām.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

- Neuromultivit šķīdumu injekcijām nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo tas satur lielas aktīvo sastāvdaļu devas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja attīstās perifēras sensoras neiropātijas (parestēzijas) simptomi vai pazīmes, jāpārskata deva un nepieciešamības gadījumā nepieciešams apsvērt zāļu lietošanas pārtraukšanu. Neiropātijas ir novērotas, ilgstoši (vairāk nekā 6 – 12 mēnešus) lietojot ikdienas devas, kas pārsniedz 50 mg B₆ vitamīna un īstermiņā (vairāk nekā 2 mēnešus) lietojot devas, kas pārsniedz 1 g B₆ vitamīna dienā.

Preparāti, kas satur B₁₂ vitamīnu, var maskēt funikulāras mielozes un ļaundabīgās anēmijas klīnisko ainu un laboratorijas rādītājus.

Pediatriskā populācija

Neuromultivit šķīdumu injekcijām nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo tas satur lielas aktīvo sastāvdaļu devas.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ampulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

5-fluoruracils inaktīvā tiamīnu, jo tas konkurējoši inhibē tiamīna fosforilēšanos par tiamīna pirofosfātu.

Nomācot atpakaļuzsūkšanos kanāliņos, cilpas diurētiskie līdzekļi (piemēram, furosemīds), var izraisīt pastiprinātu tiamīna izdalīšanos ilgstošas terapijas rezultātā, tādējādi pazeminot tiamīna līmeni.

B₆ vitamīns samazina altretamīna, barbiturātu, cisplatīna un fenitoīna iedarbību.

Vienlaicīga piridoksīna antagonistu (piemēram, izoniazīda (INH), hidralazīna, D penicilamīna vai perorālo kontraceptīvo līdzekļu) ievadīšana var palielināt prasību pēc B₆ vitamīna.

B₁₂ vitamīna koncentrāciju serumā var samazināt perorālie kontracepcijas līdzekļi.

Parenterāla hloramfenikola ievadīšana var mazināt B₁₂ vitamīna iedarbību anēmijas ārstēšanā.

Paraaminosalicilskābe (PAS) var samazināt B₁₂ vitamīna iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pieredze par šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežota. Tādēļ piesardzības nolūkos šo zāļu lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Cīvēkiem B₁, B₆ un B₁₂ vitamīni izdalās mātes pienā. Augstas B₆ vitamīnu koncentrācijas var kavēt mātes piena veidošanos. Šo zāļu lietošana nav ieteicama bērna barošanas ar krūti laikā. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Neuromultivit, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei..

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Neuromultivit neietekmē vai niecīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības pēc to biežuma ir klasificētas šādi:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);
 ļoti reti ($< 1/10000$);
 nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi

Reti: purpura.
 Nav zināms: policitēmija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, pastiprināta svīšana, tahikardija vai tādas ādas reakcijas kā nieze un nātrene;
 anafilaktoīdas reakcijas pēc parenterālas (galvenokārt i.v.) B₁ vitamīna ievadīšanas, kā arī ir saņemti ziņojumi pēc B₁₂ vitamīna ievadīšanas. Iespējams šoks, ļoti retos gadījumos ar letālu iznākumu.

Nervu sistēmas traucējumi

Nav zināmi: ilgstošas (vairāk nekā 6-12 mēnešus) lietošanas gadījumā B₆ vitamīna dienas devas, kas pārsniedz 50 mg, var izraisīt perifēras sensoras neiropatijas vai parestēzijas attīstību. Atkarība vai ļaunprātīga vitamīnu lietošana, ataksija, koncertēšanās traucējumi, nogurums, vājums, nemiers.

Acu bojājumi

Nav zināmi: ja ir ģimenes predispozīcija: redzes nerva atrofija.

Sirds funkcijas traucējumi

Reti: tahikardija, bradikardija paaugstinātas jutības gadījumā, asinsrites traucējumi pēc atkārtotas i.m. injekcijas, paātrināta sirdsdarbība, cianoze, bullozs hemorāģisks vaskulīts, perifērā tromboze.
 Nav zināmi: hipotensija paaugstinātas jutības gadījumā, ģibonis, asinsrites traucējumi. Hipokaliēmijas izraisīta aritmija, uzsākot parenterālu B₁₂ terapiju (straujas eritropoēzes dēļ).

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Reti: plaušu tūska.
 Nav zināmi: aizdusa.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Reti: kuņģa-zarnu trakta sūdzības, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja un sāpes vēderā.

Ādas un zemādas audi bojājumi

Reti: akne, fotosensitivitāte pēc ļoti lielu devu lietošanas, ekzēma.
 Nav zināmi: alerģiskas reakcijas, eritēma, izsitumi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reti: galvassāpes, reibonis.
 Nav zināmi: lokālas reakcijas, retāk injekcijas vietā var veidoties iekaisumi, drudzis, drebuļi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

B₁ vitamīns

Tiamīnam ir plašs terapeitiskais diapazons. Ļoti lielām devām (virs 10 g) piemīt ganglijus bloķējoša iedarbība, un, līdzīgi kā kurāres produkti, tas nomāc impulsu pārvadīšanu pa nervu šķiedrām.

B₆ vitamīns

B₆ vitamīna toksisko potenciālu var uzskatīt par ļoti zemu. Tā ilgstoša (ilgāk nekā 6 - 12 mēnešus) lietošana devās, kas pārsniedz 50 mg, var izraisīt perifēras sensoras neiropātijas attīstību.

Nepārtraukta B₆ vitamīna lietošana ilgāk nekā divus mēnešus devā, kas pārsniedz 1 g dienā, var izraisīt neirotoksisku iedarbību.

Pēc lietošanas devās, kas pārsniedz 2 g dienā, ir aprakstītas neiropātijas ar ataksiju un jušanas traucējumiem, cerebrālas konvulsijas ar EEG izmaiņām un ļoti retos gadījumos - hipohroma anēmija un seboreisks dermatīts.

B₁₂ vitamīns

Pēc lielu devu parenterālas ievadīšanas (retos gadījumos arī pēc iekšķīgas lietošanas) ir novērotas alerģiskas reakcijas, ekzematozas ādas izmaiņas un labdabīga *acne* forma.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: B₁ vitamīns kombinācijā ar B₆ vitamīnu un/ vai B₁₂ vitamīnu, ATĶ kods: A11DB.

Darbības mehānisms

Vitamīns B₁

Tiamīna pirofosfāts ir aktīva vitamīna B₁ forma, kas darbojas kā vairāku enzīmu (piem., piruvāta dehidrogenāzes un transketolāzes) koenzīms. Līdz ar to vitamīns B₁ galvenokārt ir iesaistīts ogļhidrātu metabolismā, bet piedalās arī lipīdu un aminoskābju sintēzē. Nervu šūnas saņem nepieciešamo enerģiju vienīgi glikozes enzimātiskas oksidācijas un dekarboksilācijas rezultātā. Tādēļ svarīga ir pietiekama vitamīna B₁ nodrošināšana. Tiamīnam ir arī nozīme nervu impulsu pārvadē.

Vitamīns B₆

Piridoksāla fosfāts, piridoksīna bioloģiski aktīvā forma, ir aminoskābju metabolisma galvenais koenzīms. Tas ir iesaistīts fizioloģiski aktīvu amīnu (piemēram, serotonīna, histamīna, adrenalīna) veidošanās procesā dekarboksilēšanas ceļā, kā arī anaboliskos un kataboliskos procesos transaminācijas ceļā.

Piridoksāla fosfātam ir būtiska nozīme centrālajā nervu sistēmā, īpaši enzimātiski kontrolētajā neirotransmiteru metabolismā. Kā pirmā biosintētiskā sfingosīna posma katalizatoram, piridoksāla fosfātam ir galvenā loma sfingolipīdu metabolismā. Sfīnolipīdi ir nervu šūnu mielīna apvalka būtiskas sastāvdaļas.

Vitamīns B₁₂

Vitamīns B₁₂ tā aktīvā formā (5-deoksiadenozilkobalamīns un metilkobalamīns) ir iesaistīts enzimātiski katalizētā ūdeņraža intramolekulārā pārvietošanā un metilgrupu intramolekulāra pārvešana. Vitamīns B₁₂ ir arī iesaistīts metionīna sintēzē (cieši saistīta ar nukleīnskābes sintēzi) un propionskābes pārveidošanā par sukcinilskābi lipīdu metabolisma procesā.

Vitamīns B₁₂ ir iesaistīts mielīna pamatproteīna, kas ir nervu šūnu mielīna apvalka sastāvdaļa, metilācijā. Metilācija pastiprina mielīna pamatproteīna lipofilās īpašības, kas veicina pastiprinātu integrēšanos mielīna apvalkā.

Vitamīnu B₁, B₆ un B₁₂ kombinācija

Bioķīmiskās saistības dēļ vitamīniem B₁, B₆ un B₁₂ ir īpaša nozīme nervu sistēmas metabolisma procesos gan atsevišķi, gan kombinācijā. Turklāt lielākajai daļai skarto pacientu grupu, piemēram, gados vecākiem pacientiem, diabēta pacientiem u.c., ir visu 3 vitamīnu deficīts. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka B vitamīnu kompleksa kombinācija paātrina bojāto nervu ceļu reģeneratīvos procesus, kas beigu beigās izraisa ātrāku funkcijas atjaunošanu un uzlabo muskuļu inervāciju. Diabētiskajām žurkām B vitamīna kompleksu lietošana novērsa vai mazināja raksturīgos nervu bojājumus, tādējādi tika mazināta funkcionālo īpašību pasliktināšanās (antineiropātiskā iedarbība).

Dažādos sāpju modeļos žurkām B₁, B₆ un B₁₂ vitamīnu lietošana izraisīja antinociceptīvu iedarbību. Kombinācijas efektivitāte pārsniedza atsevišķu sastāvdaļu lietošanas efektivitāti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vitamīns B₁

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas tiamīnam piemīt divējāds devas atkarīgs transporta mehānisms: aktīvā absorbcija līdz koncentrācijas 2 mikromoli sasniegšanai un pasīvā difūzija pie koncentrācijas, kas pārsniedz 2 mikromolus.

Izkliede un biotransformācija

Cilvēka organisms var uzkrāt aptuveni 30 mg tiamīna. Sakarā ar tiamīna ātro metabolismu uzkrāšanas ietilpība ir diezgan ierobežota (4 līdz 10 dienas).

Eliminācija

Eliminācijas pusperiods ir apmēram 4 stundas.

Vitamīns B₆

Izkliede un biotransformācija

Vitamīns B₆ galvenokārt tiek fosforilēts aknās, kur tiek ražota bioloģiski aktīva forma – piridoksāla fosfāts. Lai šķērsotu šūnas membrānu, sārmainai fosfatāzei ir jāhidrolizē fosforilētais vitamīns B₆, atbrīvojot vitamīnu B₆. Transportēšana šūnā notiek ar difūzijas un tai sekojošas refosforilācijas palīdzību.

Eliminācija

Piridoksāla fosfāta bioloģiskais eliminācijas pusperiods ir 15-25 dienas. Piridoksīns izdalās maksimāli 2 – 5 stundu laikā. Organisms var uzkrāt apmēram 40 – 150 mg. Izdalīšanās daudzums ar urīnu ir 1,7 – 3,6 mg dienā.

Vitamīns B₁₂

Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietotais vitamīns B₁₂ uzsūcas lēni, un tā uzsūkšanās ātrums var vēl vairāk samazināties pēc bariatriskās operācijas, gados vecākiem cilvēkiem, dialīzes pacientiem un pacientiem ar citiem malabsorbcijas veidiem.

Uzsūkšanās no kuņģa-zarnu trakta notiek ar divu mehānismu starpniecību:

- atbrīvojoties ar kuņģa skābes palīdzību un nekavējoties saistoties pie iekšējā faktora;
- pasīvi ieplūstot asinīs neatkarīgi no iekšējā faktora.

Devās, kas pārsniedz 1,5 mikrogramus, svarīgāks kļūst otrais mehānisms. Daļa, kas uzsūcas pasīvās difūzijas ceļā, ir tikai aptuveni 1 – 2% no patērētā daudzuma. Šī daļa var būt vēl mazāka pacientiem pēc bariatriskās operācijas vai pacientiem, kuriem ir traucēta uzsūkšanās kuņģa zarnu traktā citu slimību dēļ. Šādiem pacientiem ir ieteicama parenterāla vitamīnu ievadīšana.

Pacientiem ar perniciozo anēmiju pēc iekšķīgi lietotām 100 mikrogramus un lielākām devām konstatētais absorbcijas ātrums ir aptuveni 1%.

Izkliede un biotransformācija

Aptuveni 90% kobalamīna saistās ar proteīniem (transkobalamīni).

B₁₂ vitamīns, kas necirkulē plazmā, galvenokārt tiek uzkrāts aknās. Dienas norma ir aptuveni 1 mikrogrami. Mainības līmenis ir 2,5 mikrogrami B₁₂ vitamīna dienā vai 0,05% no kopējā uzkrātā daudzuma organismā.

Eliminācija

B₁₂ vitamīns galvenokārt izdalās žultī un lielākoties reabsorbējas enterohepatiskajā cirkulācijā. Ja tiek pārsniegts daudzums, ko organisms spēj uzkrāt, tas tiek izvadīts ar urīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Hroniska toksicitāte

Dzīvniekiem ļoti augstas B₁ vitamīna devas ir izraisījušas bradikardiju. Turklāt, tika novēroti veģetatīvo gangliju un motoro neironu nobeigumu blokādes simptomi. B₆ vitamīna neirotoksicitāte ir pierādīta morfoloģiski un klīniski suņiem, subhroniski un hroniski ievadot devas 200 vai 150 mg/kg ķermeņa svara dienā. Šādu devu lietošana no 100 līdz 107 dienām suņiem izraisīja ataksiju, miastēniju, līdzsvara traucējumus, kā arī aksonu un to mielīna apvalku deģeneratīvas izmaiņas. Turklāt, pēc lielu devu B₆ vitamīna lietošanas pētījumos dzīvniekiem attīstījās krampji un koordinācijas traucējumi.

Mutagēnā un kancerogēnā iedarbība

Regulāras (klīniskās) lietošanas gadījumā nav sagaidāma B₁ un B₆ vitamīnu mutagēna iedarbība. Ilgtermiņa B₁ un B₆ vitamīnu kancerogēnā potenciāla pētījumi dzīvniekiem nav veikti.

Reproduktīvā toksicitāte

B₁ vitamīns tiek aktīvi transportēts auglim. B₁ vitamīna koncentrācija auglim un jaundzimušajam pārsniedz tā koncentrāciju mātei. Nav veikti sistemātiski pētījumi par B₁ vitamīna ietekmi uz cilvēka embrija un augļa attīstību devā, kas pārsniedz parasto ikdienā nepieciešamo.

B₆ vitamīns nav pietiekami pētīts dzīvniekiem. Embriotoksicitātes pētījumā žurkām tas neuzrādīja teratogēnu potenciālu. Žurku tēviņiem ilgstoši lietojot lielas B₆ vitamīna devas (63-500 mg/kg ķermeņa masas dienā), samazinājās spermas motilitāte un novēroja spermas morfoloģiskas izmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām, nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai) un sālsskābe (pH pielāgošanai).

6.2. Nesaderība

Neuromultivit šķīdumu injekcijām nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 dzintara krāsas ampulas pa 2 ml injekciju šķīduma.

Iepakojumā pa 5, 20 vai 100 ampulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

17-0173

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 04/08/2017

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2022