

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Invitaxon, 150 mg + 50 mg + 0,20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera:

benfotiaminę (witamina B ₁)	150 mg
pirydoksyny chlorowodorek (witamina B ₆)	50 mg
cyjanokobalaminę (witamina B ₁₂)	0,20 mg

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: mannitol, sorbitol.

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg mannitolu oraz 15 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Czerwona lub czerwona, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana, o średnicy 12 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wspomagające w schorzeniach nerwów obwodowych różnego pochodzenia, takich jak polineuropatia, nerwoból (neuralgia) i zapalenie nerwów obwodowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

1 tabletka powlekana na dobę.

W indywidualnych przypadkach, dawka może zostać zwiększona do 1 tabletki powlekanej trzy razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Invitaxon u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy przyjmować po posiłku, połykać popijając niewielką ilością wody.

Okres stosowania

Lekarz zdecyduje o odpowiedniej długości okresu stosowania.

Najpóźniej po 4 tygodniach stosowania należy podjąć decyzję o możliwości zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie należy stosować produktu leczniczego Invitaxon u dzieci i młodzieży z uwagi na wysokie dawki substancji czynnych zawartych w tym produkcie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli rozwiną się objawy i oznaki neuropatii czuciowej (parestezja), należy zweryfikować dawkowanie i jeśli konieczne, przerwać stosowanie produktu leczniczego. Obserwowano neuropatie podczas długotrwałego stosowania (w ciągu 6 do 12 miesięcy) dobowych dawek przekraczających 50 mg witaminy B₆ oraz podczas krótkiego stosowania (w ciągu 2 miesięcy) dobowych dawek przekraczających 1 g witaminy B₆.

Preparaty witaminy B₁₂ mogą ukrywać kliniczny obraz i wyniki badań laboratoryjnych dotyczących powrózkowego zwyrodnienia rdzenia kręgowego oraz niedokrwistości złośliwej.

Ten produkt leczniczy zawiera mannitol

Produkt leczniczy może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol

Produkt leczniczy zawiera 15 mg sorbitolu w każdej tabletkie. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tiamina (witamina B₁) jest inaktywowana przez 5-fluorouracyl, ponieważ kompetycyjnie hamuje on fosforylację tiaminy do pirofosforanu tiaminy.

Leki neutralizujące, alkohol i herbata mogą hamować wchłanianie tiaminy.

Poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego z kanalików, diuretyki pętlowe (np. furosemid) podczas długotrwałego leczenia mogą powodować zwiększone wydalanie tiaminy i, co za tym idzie, obniżenie poziomu tiaminy.

Jednoczesne podawanie witaminy B₆ może zmniejszać skuteczność L-dopy.

Jednoczesne podawanie antagonistów pirydoksyny (np. izoniazydu (INH), hydralazyny, penicylaminy czy cykloseryny) może zmniejszać skuteczność witaminy B₆. Napoje zawierające siarczyny (np. wino) nasilają degradację tiaminy.

Pirydoksyna zmniejszała neurotoksyczność związaną z altretaminą, jak również zmniejszała jej skuteczność. Prawdopodobnie należy unikać stosowania pirydoksyny u pacjentów otrzymujących altretaminę.

Wchłanianie witaminy B₁₂ może być upośledzone przez inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol), antagonistów receptora histaminowego H₂ (np. cymetydyna), kwas aminosalicylowy, kolchicynę i neomycynę. Stężenia witaminy B₁₂ w surowicy mogą być obniżane przez metforminę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Możliwe ryzyko u ludzi nie jest znane. Lekarz prowadzący powinien zdecydować o zastosowaniu tego produktu leczniczego w okresie ciąży po wnikliwym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Witaminy B₁, B₆ i B₁₂ wydzielane są do mleka ludzkiego, jednak ryzyko przedawkowania dla niemowląt nie jest znane. Bardzo duże stężenie witaminy B₆ może zahamować wydzielanie mleka. Należy rozważyć korzyści dla dziecka płynące z karmienia piersią i terapeutyczne korzyści dla matki w celu podjęcia decyzji o zaprzestaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania produktu leczniczego Invitaxon.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Invitaxon nie ma wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstotliwości występowania oraz klasyfikacji narządów. Kategorie częstotliwości są definiowane przy użyciu następującej konwencji:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Układy i narządy	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcja nadwrażliwości np. pocenie się, tachykardia oraz reakcje skórne jak świąd i pokrzywka
Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana	Długotrwałe przyjmowanie (w okresie od 6 do 12 miesięcy) dobowej dawki witaminy B ₆ przekraczającej 50 mg może powodować neuropatię obwodową (w tym neuropatię czuciową)
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Ból głowy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Witamina B₁

Tiamina ma szeroki zakres terapeutyczny. Bardzo wysokie dawki (ponad 10 g) mają działanie blokujące zwoje nerwowe, podobne do kurary i tłumią przewodzenie impulsów nerwowych.

Witamina B₆

Toksyczny potencjał witaminy B₆ może być uznany za bardzo niski. Leczenie długoterminowe (przez więcej niż 6-12 miesięcy) z dzienną dawką przekraczającą 50 mg witaminy B₆ może jednak powodować neuropatię obwodową.

Ciągłe przyjmowanie witaminy B₆ w dawce większej niż 1 g na dobę przez więcej niż dwa miesiące może mieć działanie neurotoksyczne.

Po przyjęciu dawki większej niż 2 g na dobę, opisywano neuropatię z ataksją i zaburzeniami czucia, drgawki ze zmianami w zapisie EEG i w pojedynczych przypadkach niedokrwistość niedobarwliwą i łojotokowe zapalenie skóry.

Witamina B₁₂

Po pozajelitowym podaniu dużych dawek (w rzadkich przypadkach również po podaniu doustnym) obserwowano alergiczne reakcje, wypryskowe zmiany skórne oraz łagodną postać trądziku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty witaminy B₁ w połączeniu z witaminami B₆ i (lub) B₁₂ Kod ATC: A11DB

Witaminy z grupy B nie są wytwarzane w organizmie człowieka, dlatego tak ważne jest ich regularne dostarczanie wraz z pożywieniem lub odpowiednią suplementacją.

Tiamina (witamina B₁)

Benfotiamina jest prolekiem, który ulega biotransformacji do postaci aktywnej – witaminy B₁ (tiaminy). Jest lipofilowym analogiem tiaminy, przekształcanym w organizmie w aktywny biologicznie koenzym.

Efektywną formą witaminy B₁ jest pirofosforan tiaminy (TPP), który pełni rolę koenzymu dla wielu enzymów (m.in. dehydrogenazy pirogronianowej i transketolazy). W związku z tym witamina B₁ bierze udział głównie w metabolizmie węglowodanów; jednak uczestniczy również w syntezie lipidów i aminokwasów. Komórki nerwowe pokrywają swoje zapotrzebowanie na energię wyłącznie poprzez enzymatyczne utlenianie i dekarboksylację glukozy, dlatego też odpowiednia podaż witaminy B₁ ma kluczowe znaczenie. Tiamina bierze również udział w przewodzeniu impulsów nerwowych.

Modele stosowane w badaniach na zwierzętach wykazały działanie przeciwbólne witaminy B₁.

Objawy niedoboru witaminy B₁ są bardzo wielopłaszczyznowe i mogą dotyczyć ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, skóry i innych układów organizmu. Specyficzne objawy mogą obejmować polineuropatię z parestezjami (mrowienie, pieczenie, drętwienie), hiperestezję (zwiększoną wrażliwość), osłabienie mięśni, zmienioną wrażliwość na temperaturę, obrzęk i inne.

Pirydoksyna (witamina B₆)

Fosforan pirydoksalu, biologicznie aktywna forma pirydoksyny, jest decydującym koenzymem w metabolizmie aminokwasów. Bierze udział w tworzeniu fizjologicznie czynnych amin (m.in. serotoniny, histaminy, adrenaliny) poprzez procesy dekarboksylacji oraz w procesach anabolicznych i katabolicznych poprzez transaminację.

Fosforan pirydoksalu odgrywa istotną rolę w układzie nerwowym, zwłaszcza w kontrolowanym enzymatycznie metabolizmie neuroprzekaźników. Jako katalizator pierwszych etapów biosyntezy sfingozyny, fosforan pirydoksalu odgrywa również kluczową rolę w metabolizmie sfingolipidów. Sfingolipidy są niezbędnymi składnikami osłonek mielinowych komórek nerwowych. Eksperymentalne modele na zwierzętach wykazały, że witamina B₆ ma działanie przeciwbólne.

Niedobór witaminy B₆ może wiązać się z zapaleniem i neuropatią nerwów obwodowych, parestezjami, pieczeniem, bolesnymi zaburzeniami czucia, zaburzeniami metabolizmu szczawianu, obniżeniem odpowiedzi immunologicznej, niedokrwistością, uszkodzeniami błon śluzowych i innymi objawami.

Kobalamina (witamina B₁₂)

Witamina B₁₂ w postaci koenzymów (5-deoksyadenozylkobalaminy i metylkobalaminy) bierze udział w katalizowanych enzymatycznie wewnątrzcząsteczkowych transferach wodoru oraz wewnątrzcząsteczkowych transferach grup metylowych. Witamina B₁₂ bierze również udział w syntezie metioniny (ściśle związanej z syntezą kwasów nukleinowych) oraz w metabolizmie lipidów poprzez przemianę kwasu propionowego w kwas bursztynowy. Witamina B₁₂ bierze udział w metylacji podstawowego białka mieliny, składnika osłonek mielinowych układu nerwowego. Metylacja zwiększa właściwości lipofilowe podstawowego białka mieliny, co sprzyja zwiększonej integracji w osłonkach mielinowych.

Niedobór witaminy B₁₂ może powodować objawy neurologiczne, takie jak parestezje, drętwienie, zaburzenia chodu, zaburzenia czucia wibracji, zapalenie wielonerwowe (szczególnie czuciowe, w dystalnych kończynach), ataksję i inne. Kolejnymi objawami mogą być anemia, zanik nerwu wzrokowego, zaburzenia psychiczne i inne.

Połączenie witamin B₁, B₆ i B₁₂

Neurotropowe witaminy B₁, B₆ i B₁₂ pojedynczo oraz w połączeniu w wyniku synergii biochemicznej mają szczególne znaczenie dla metabolizmu układu nerwowego, co uzasadnia ich łączne stosowanie.

Ponadto, w większości grup pacjentów, takich jak osoby starsze, pacjenci z cukrzycą i inni, występuje niedobór wszystkich trzech witamin neurotropowych.

Badania na zwierzętach wykazały, że ta kombinacja neurotropowych witamin z grupy B przyspiesza procesy regeneracyjne w uszkodzonych włóknach nerwowych, co ostatecznie prowadzi do przywrócenia funkcji i lepszego unerwienia mięśni. W modelu eksperymentalnej cukrzycy u szczurów, podawanie witamin z grupy B zapobiegało lub osłabiało charakterystyczne uszkodzenie nerwów, dzięki czemu przeciwdziało pogorszeniu właściwości funkcjonalnych (działanie przeciwn neuropatyczne).

Ponadto udowodniono, że stosowanie razem w leczeniu bólu, witamin B₁, B₆ i B₁₂ powoduje działanie synergistyczne w połączeniu z NLPZ.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tiamina (witamina B₁)

Wchłanianie: Benfotiamina jest wchłaniana poprzez bierną dyfuzję przez błonę śluzową jelita, w sposób zależny do podanej dawki. Benfotiamina wchłania się znacznie lepiej niż rozpuszczalne w wodzie sole tiaminy. Maksymalne stężenie tiaminy w osoczu są około 5 razy wyższe po podaniu benfotiaminy, a biodostępność jest około 3,6 razy większa niż chlorowodoru tiaminy i wyższa niż innych lipofilowych pochodnych tiaminy. Po podaniu doustnym, pod wpływem fosfataz zachodzi w jelitach defosforylacja benfotiaminy do S-benzoilotiaminy (SBT).

Dystrybucja: Dzięki dobrej rozpuszczalności w tłuszczach, S-benzoilotiamina powstająca z benfotiaminy w ścianie jelita przenika zależnie do dawki w sposób bierny do krwiobiegu i do komórek organów docelowych. Tiamina jest szeroko dystrybuowana większości tkanek ciała. Najwyższe stężenie jest osiągane w mięśniu sercowym, nerkach, wątrobie i mózgu. W rdzeniu kręgowym i mózgu poziom tiaminy jest około dwukrotnie wyższy niż w nerwach obwodowych. Zawartość tiaminy w pełnej krwi waha się od 5 do 12 µg na 100 ml, z czego 90% znajduje się w krwinkach czerwonych i leukocytach. Część pozostała w osoczu wiąże się z białkami, głównie z albuminami.

Metabolizm: W organizmie tiamina i jej rozpuszczalne w tłuszczach pochodne ulegają przekształceniu w pirofosforan tiaminy (TPP), czyli biologicznie aktywny metabolit. Podczas enzymatycznej przemiany benfotiaminy w tiaminę tworzy się kwas benzoesowy oraz hipurowy. Powstała tiamina może być metabolizowana do octanu tiaminy, siarczku tiaminy, kwasu pirymidynokarboksylowego, octanu tiazolu, 2-metylo-4-amino-5-formyloaminometylopirymidyny, tiochromu i innych związków.

Eliminacja: W przypadku spożywania małych ilości benfotiaminy lub tiaminy, w moczu tiamina wydalana jest niezmieniona lub zmieniona w niewielkim stopniu. Jednakże, nadmiar tiaminy, który przekracza możliwości magazynowania w tkankach i zapotrzebowanie na koenzymy, zostaje szybko usunięty przez nerki i wydalony z moczem w postaci niezmienionej, wolnej lub fosforylowanej, albo w postaci metabolitów, zawierających grupy pirymidynowe i tiazolowe, niewielkiej ilości difosforanu tiaminy, tiochromu i dwusiarczku tiaminy.

Biologiczny okres półtrwania tiaminy wynosi około 10 – 20 dni. W przypadku niedoboru tiaminy, jest ona na ogół nieobecna w moczu. Ludzki organizm może magazynować ok. 30 mg tiaminy.

Pirydoksyna (witamina B₆)

Wchłanianie: Po podaniu doustnym witamina B₆ jest łatwo wchłaniana z przewodu pokarmowego. Wchłanianie witaminy B₆ w jelitach obejmuje enzymatyczną hydrolizę za pośrednictwem fosfatazy

i transport formy niefosforylowanej do komórek błony śluzowej w procesie dyfuzji biernej. Pirydoksyna jest wchłaniana głównie w jelicie czczym. C_{max} pirydoksyny osiąga się w ciągu 5,5 godziny.

Dystrybucja: Witamina B₆ ulega fosforylacji głównie w wątrobie, tworząc aktywny biologicznie fosforan pirydoksalu, którego większość znajduje się w mięśniach, związany z fosforylazą. Pirydoksal jest w stanie przekroczyć barierę krew-mózg. Jest silnie związany z białkami, głównie z albuminami.

Metabolizm: Wchłonięta pirydoksyna jest transportowana do wątroby, gdzie jest fosforylowana przez kinazę pirydoksalu. Fosforan pirydoksyny jest następnie przekształcany w fosforan pirydoksalu, który ponownie wchodzi do krążenia wiążąc się z lizyną. Fosforan pirydoksalu może być hydrolizowany do aktywnego kofaktora i dostarczany do tkanek.

Eliminacja: Wykazano, że okres półtrwania pirydoksyny w fazie eliminacji jest krótki – około 1–2 godzin. Główną drogą eliminacji jest wydalenie przez nerki. Witamina B₆ ulega utlenieniu do kwasu 4-pirydoksynowego, który stanowi około 50% produktów wydalenia oraz innych nieaktywnych metabolitów wydanych z moczem. Witamina B₆ przenika do mleka matki.

Biologiczny okres półtrwania fosforanu pirydoksalu wynosi około 15 - 20 dni. Zawartość pirydoksyny w organizmie człowieka wynosi od 16 do 25 mg.

Kobalamina (witamina B₁₂)

Wchłanianie: Witamina B₁₂ jest wchłaniana z przewodu pokarmowego za pomocą dwóch mechanizmów:

- Aktywne wchłanianie w jelicie cienkim poprzez czynnik wewnętrzny (IF). Transport witaminy B₁₂ do tkanek następuje przez wiązanie z transkobalaminami, które wchodzi w skład beta-globulin.
- Niezależnie od czynnika wewnętrznego, witamina może również przenikać do krwiobiegu poprzez bierną dyfuzję przez układ żołądkowo-jelitowy lub błony śluzowe. Około 1-3% doustnie podanej dawki przenika do krwi liniowo. Z tego powodu, po podaniu dużych dawek doustnych (~ 1000 µg na dobę) zapewnione jest odpowiednie wchłanianie nawet u pacjentów z niedoborem czynnika wewnętrznego.

Dystrybucja: Witamina B₁₂ ulega dystrybucji do wątroby, szpiku kostnego i innych tkanek, łącznie z łożyskiem a także przenika do mleka kobiecego.

Aż do 90% zasobów znajduje się w wątrobie, gdzie witamina przechowywana jest w postaci aktywnego koenzymu i prawdopodobnie w tej postaci jest magazynowana w tkankach. U zdrowych dorosłych pozostających na dobrze zbilansowanej diecie, całkowita zawartość witaminy B₁₂ w organizmie wynosi średnio 5 mg. Witamina B₁₂ wiąże się z białkami surowicy: transkobalaminą I – III.

Metabolizm: Cyjanokobalamina ulega decyjanacji w wątrobie, w wyniku czego powstaje jej aktywna postać - kobalamina. Kobalamina po wchłonięciu do komórek jest uwalniana z kompleksu z jej transporterem - transkobalaminą II - do cytozolu, gdzie jest włączana do odpowiednich grup prostetycznych enzymów.

Eliminacja: Witamina B₁₂ wydala jest głównie przez pęcherzyk żółciowy i około 1 µg jest wchłaniany ponownie poprzez krążenie wewnątrzwątrobowe. Jeśli zdolność organizmu do przechowywania witaminy B₁₂ jest przekroczona w wyniku podawania dużych dawek, szczególnie w konsekwencji podawania pozajelitowego, część niewchłonięta wydala jest z moczem.

Okres półtrwania wynosi około 6 dni (400 dni w wątrobie).

Magazynowanie witaminy B₁₂ w organizmie jest zależne od dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na fizjologiczne występowanie witamin wchodzących w skład produktu leczniczego Invitaxon oraz dostępne wyniki badań nieklinicznych, brak jest zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna typ 101

Sorbitol

Powidon K-30

Celuloza mikrokrystaliczna typ 102

Krospowidon typ A

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany

Wapnia węglan

Makrogol 4000

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

30, 45, 60, 90, 100, 105 lub 120 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**