

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neiraxin 100 mg/100 mg/1 mg/20 mg/2 ml oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml van de oplossing voor injectie bevat: 50 mg pyridoxinehydrochloride (vitamine B<sub>6</sub>), 50 mg thiaminehydrochloride (vitamine B<sub>1</sub>), 0,5 mg cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>), 10 mg lidocaïnehydrochloride.

Eén ampul (2 ml) bevat: 100 mg pyridoxinehydrochloride (vitamine B<sub>6</sub>), 100 mg thiaminehydrochloride (vitamine B<sub>1</sub>), 1 mg cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>), 20 mg lidocaïnehydrochloride.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Benzylalcohol	40 mg (20 mg/ml);
Natrium	12 mg;
Kalium	0,07 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, rode oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH van oplossing is 4,4 – 4,8.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

Behandeling van hematologische en neurologische symptomen veroorzaakt door continue deficiëntie van vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub>.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

In geval van ernstige en acute symptomen wordt doorgaans eenmaal daags één injectie (2 ml) toegediend om een hoog gehalte van de werkzame stoffen in het bloed te bereiken. Wanneer de acute fase voorbij is en bij minder ernstige symptomen wordt 2-3 keer per week één injectie toegediend.

##### *Ouderen*

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

##### *Pediatrische patiënten*

Neiraxin oplossing voor injectie mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 12 jaar.

##### Wijze van toediening

Voor intramusculair gebruik.

De oplossing voor injectie wordt diep in het spierweefsel geïnjecteerd om cardiovasculaire bijwerkingen te voorkomen (zie rubrieken 4.4. en 4.8).

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Het gebruik van het geneesmiddel wordt niet aanbevolen in geval van ernstige hartgeleidingsstoornissen en acuut gedecompenseerd hartfalen.
- Vanwege de aanwezigheid van benzylalcohol mag dit geneesmiddel niet aan pasgeboren baby's, met name te vroeg geboren baby's, worden toegediend (zie rubriek 4.4).
- Het geneesmiddel mag niet tijdens de zwangerschap en periode van borstvoeding worden gebruikt (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De oplossing voor injectie moet uitsluitend intramusculair (i.m.), niet intraveneus (i.v.), worden toegediend, om cardiovasculaire bijwerkingen te voorkomen (zie rubriek 4.8). In geval van een onbedoelde intraveneuze injectie moet de hartactiviteit van de patiënt worden gemonitord (ECG) of de patiënt moet in het ziekenhuis worden opgenomen, afhankelijk van de ernst van de cardiovasculaire symptomen (aritmieën, bradycardie).

#### Hulpstoffen

##### *Benzylalcohol:*

- Toedieningslimieten zijn 90 mg of meer benzylalcohol per dag: kinderen jonger dan 3 jaar kunnen toxische en anafylactoïde reacties ontwikkelen.
- Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

##### *Natrium:*

- Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

##### *Kalium:*

- Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Thiamine wordt afgebroken door oplossingen die sulfieten bevatten. Andere vitamines kunnen geïnactiveerd worden in aanwezigheid van afbraakproducten van vitamine B<sub>1</sub>. Therapeutische doses van vitamine B<sub>6</sub> kunnen de werking van L-dopa verminderen. Met INH, D-penicillamine en cycloserine treden interacties op.

Cardiale bijwerkingen kunnen toenemen wanneer parenteraal lidocaïne tegelijk wordt toegediend met epinefrine of norepinefrine. Ook met sulfanamiden treden interacties op.

In geval van overdosering van plaatselijke anesthetica mogen epinefrine of norepinefrine niet gelijktijdig worden gebruikt.

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veilige dagelijkse dosering van vitamine B<sub>6</sub> tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding is maximaal 25 mg. Aangezien de hoeveelheid vitamine B<sub>6</sub> van dit geneesmiddel in één ampul van 2 ml 100 mg bedraagt, mag het niet tijdens de zwangerschap en periode van borstvoeding worden gebruikt.

### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Neiraxin heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden als volgt gepresenteerd, volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen en op basis van de frequentie:

Zeer vaak: $\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
Vaak: $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ tot $< 10\%$ )
Soms: $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ( $\geq 0,1\%$ tot $< 1\%$ )
Zelden: $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ ( $\geq 0,01\%$ tot $< 0,1\%$ )
Zeer zelden: $< 1/10.000$ ( $< 0,01\%$ ), inclusief incidentele gevallen
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

### Immuunsysteemaandoeningen

*Zelden:* overgevoeligheidsreacties (bijv. huiduitslag, belemmering van de ademhaling, shock, angio-oedeem). Benzylalcohol: overgevoeligheidsreacties.

### Zenuwstelselaandoeningen

*Niet bekend:* vertigo, vertroebeling van bewustzijn.

### Hartaandoeningen

*Zeer zelden:* tachycardie.

*Niet bekend:* bradycardie, aritmie.

### Maagdarmsstelselaandoeningen

*Niet bekend:* braken.

### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Zeer zelden:* ernstig zweten, acne, huidreacties met pruritus en urticaria.

### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

*Niet bekend:* insulten.

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Niet bekend:* systemische reacties, waaronder excitatie en/of depressie van het centraal zenuwstelsel (evenwichtsstoornis, nervositeit, gevoel van gevaar, euforie, verwardheid, duizeligheid, vertroebeling van bewustzijn, tinnitus, wazig of dubbel zien, braken, het koud of warm hebben, doof gevoel) kunnen optreden als gevolg van een snelle injectie (onbedoelde intraveneuze injectie, injectie in weefsels met goede bloedtoevoer) of overdosering.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

De toxiciteit van thiamine, pyridoxine of cyanocobalamine kan als zeer laag worden beschouwd. Ontwikkeling van ernstigere bijwerkingen veroorzaakt door overdosering is alleen te verwachten indien circa 1 g van deze stoffen wordt toegediend. Reacties veroorzaakt door overdosering van lidocaïne (hoog plasmagehalte) zijn systemisch en hebben betrekking op het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem. De bijwerkingen zijn o.a. medullaire depressie, tonisch-klonische aanvallen en cardiovasculaire collaps. Behandeling van overdosering is symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vitamine B<sub>1</sub> en combinaties hiervan met vitamine B<sub>6</sub> en vitamine B<sub>12</sub>. ATC-code: A11DB

De neurotrope vitamines van B-complex hebben een gunstig effect op inflammatoire en degeneratieve ziekten van de zenuwen en het bewegingsapparaat.

Vitamine B<sub>1</sub> wordt een anti-neuritische vitamine genoemd. De gefosforyleerde vorm thiamine-pyrofosfaat (TPP) regelt de afbraak van koolhydraten als een cofactor van carboxylase en wordt gebruikt in geval van metabole acidose.

Vitamine B<sub>6</sub> regelt de afbraak van eiwitten, vetten en koolhydraten.

Vitamine B<sub>12</sub> is nodig voor cellulair metabolisme, ontwikkeling van erythrocyten en het functioneren van het zenuwstelsel. Vitamine B<sub>12</sub> is een katalysator van de synthese van nucleïnezuren en daarmee van de opbouw van nieuwe celkernen.

Lidocaïnehydrochloride wordt toegevoegd om postprocedurele pijn te verlichten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De dagelijkse benodigde hoeveelheid is ongeveer 1 mg thiamine. Een teveel aan thiamine wordt uitgescheiden met de urine. De bepaling van de activiteit van een TPP-afhankelijk enzym - transketolase - wordt gebruikt om de B<sub>1</sub>-status te bepalen. De plasmaconcentratie is 2-4 mcg/100 ml.

Pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine worden gefosforyleerd en geoxideerd tot pyridoxal-5 fosfaat (PLP). De belangrijkste uitgescheiden metaboliet is 4-pyridoxinezuur. Een triptofaantest is geschikt voor het bepalen van B<sub>6</sub>. Bij volwassenen is de gemiddelde serum-PLP-waarde 1,2 mcg/100 ml.

De dagelijkse benodigde hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> is 1 mcg. Een gemiddelde van 1,5-3,5 mcg van vitamine B<sub>12</sub> wordt geabsorbeerd uit voedsel.

De normale vitamine B<sub>12</sub>-plasmaconcentratie is 200-900 mcg/ml; een waarde onder 200 mcg/ml wordt als een tekort beschouwd. Circulerende vitamine B<sub>12</sub> komt overeen met circa 0,1% van de totale hoeveelheid vitamine.

Over intramusculaire injectie van 200 mg 10% lidocaïne wordt gemeld dat het serumconcentraties van 1,3-1,9 mcg/ml geeft.

Lidocaïne wordt snel gemetaboliseerd door de lever, en metabolieten en onveranderd geneesmiddel worden uitgescheiden door de nieren. Hoewel onveranderde lidocaïne wordt uitgescheiden in de urine, is het een minder belangrijke excretieroute die verantwoordelijk is voor minder dan 11%. Lidocaïne heeft een initiële halfwaardetijd van 7-30 minuten en een terminale halfwaardetijd van 1,5-2 uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Wanneer lidocaïne wordt toegediend aan ratten kan de gevormde metaboliet 2,6-xylidine een mutageen effect hebben. Deze resultaten zijn afkomstig uit *in-vitro*-testen waarbij deze metaboliet werd gebruikt in zeer hoge, bijna toxische concentraties. Daarom is er geen reden om aan te nemen dat het moederproduct lidocaïne mutageen zou zijn.

In carcinogeniciteitsstudies waarbij 2,6-xylidine gedurende meer dan 2 jaar werd toegediend aan ratten tijdens de zwangerschap en na de geboorte, werden zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren, met name in de neusholte, aangetroffen met behulp van controles. Het belang van deze bevindingen voor de mens kan niet helemaal worden uitgesloten. Daarom moeten er geen hoge doses Neiraxin worden gebruikt gedurende langere periodes.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol  
Pentanatriumtrifosfaat  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Kaliumhexacyanoferraat (III)  
Water voor injecties

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Thiamine is onverenigbaar met oxiderende en reducerende stoffen, kwikchloride, iodine, carbonaat, acetaat, ijzersulfaat, looizuur, ijzerammoniumcitraat, fenobarbital-natrium, riboflavine, benzylpenicilline, glucose en metabisulfiet. Koper versnelt de afbraak van thiamine; bovendien verliest thiamine zijn werking bij een verhoogde pH (> pH 3).

Vitamine B<sub>12</sub> is onverenigbaar met oxiderende en reducerende stoffen en zouten van zware metalen. In oplossingen die thiamine bevatten worden vitamine B<sub>12</sub> evenals andere B-complex-factoren vernietigd door afbraakproducten van thiamine (een lage concentratie ijzerionen kan dit verhinderen). Ook riboflavine (met name bij gelijktijdig effect van licht) heeft een afbrekend effect. Nicotinamide versnelt fytolyse; tegelijkertijd hebben antioxidanten een remmend effect.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
Zodra de ampul is geopend dient de inhoud onmiddellijk te worden gebruikt.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type I amber glazen ampullen van 2 ml.  
5 ampullen zijn verpakt in een PVC liner. 1, 2 of 5 liners zijn verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootte: 5, 10 of 25 ampullen.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.  
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland  
Tel.: +371 67083320  
E-mail: kalceks@kalceks.lv

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 119596

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2017

Datum van laatste verlenging: 10 juli 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 9 maart 2022