

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neurobion® N forte
100 mg/100 mg
überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält:

Thiamindisulfid	100 mg
entsprechend Thiamin (Vitamin B ₁)	94,30 mg

Pyridoxinhydrochlorid	100 mg
entsprechend Pyridoxin (Vitamin B ₆)	82,27 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Eine überzogene Tablette enthält 152,7 mg Sucrose (Zucker) und 164,7 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tabletten

Runde, weißliche überzogene Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B₁ und B₆.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1-mal täglich eine überzogene Tablette Neurobion® N forte ein.

Bei manifestem nachgewiesenen Mangel kann nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt die Dosis auf bis zu 3-mal täglich eine überzogene Tablette erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Neurobion® N forte darf wegen des hohen Wirkstoffgehalts von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

Art der Anwendung

Neurobion® N forte überzogene Tabletten werden unzerkaut, am besten mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser), zu oder nach den Mahlzeiten eingenommen.

Dauer der Anwendung

Nach Ablauf von spätestens 4 Wochen sollte der behandelnde Arzt entscheiden, ob die Gabe von Vitamin B₆ und Vitamin B₁ in der hier vorliegenden hohen Konzentration weiter indiziert ist. Gegebenenfalls sollte auf ein Präparat mit niedrigerer Wirkstoffstärke umgestellt werden, um das mit Vitamin B₆ assoziierte Neuropathierisiko zu senken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Parästhesien) ist die Dosierung zu überprüfen und Neurobion® N forte ggf. abzusetzen. Vitamin B₆ kann schon in Tagesdosen ab 50 mg über längere Zeit (Monate bis Jahre) Neuropathien hervorrufen. Die regelmäßige Kontrolle durch den behandelnden Arzt bei Tagesdosen ab 50 mg über sechs Monate wird empfohlen. Patienten sollten angewiesen werden die Behandlung abubrechen und einen Arzt aufzusuchen beim Auftreten neuer Symptome (Besonderes nach der langfristigen Einnahme von Arzneimittel).

Patienten mit der sehr seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, hereditären Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Lactase-Mangel sollten Neurobion® N forte nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Therapeutische Dosen von Vitamin B₆ können die Wirkung des Antiparkinsonmittels L-Dopa abschwächen.

Die gleichzeitige Gabe von sogenannten Pyridoxinantagonisten (z.B. Hydralazin, Isoniazid (INH), Cycloserin, D-Penicillamin) kann den Bedarf an Vitamin B₆ erhöhen.

Thiamin wird durch 5-Fluorouracil inaktiviert, da 5-Fluorouracil kompetitiv die Phosphorylierung von Thiamin zu Thiaminpyrophosphat hemmt.

Antazida, Alkohol und schwarzer Tee vermindern die Resorption von Thiamin.

Thiamin kann bei gleichzeitigem Genuß sulfithaltiger Getränke, wie z.B. Wein, abgebaut werden.

Bei Langzeitbehandlung mit Furosemid kann ein Thiamindefizit durch vermehrte renale Ausscheidung entstehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ausreichende Studiendaten an Schwangeren, die mit hohen Dosen Vitamin B₁ bzw. B₆ behandelt wurden, liegen nicht vor.

Tierexperimentelle Studien mit Vitamin B₁ ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Unter Vitamin B₆ Mangel wurde Reproduktionstoxizität und andererseits nach Gabe hoher Dosen Neurotoxizität beobachtet (s. Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft beträgt die empfohlene tägliche gesamt Vitamin B₁-Zufuhr 1,2 mg/Tag (2. Trimester) bzw. 1.3 mg/Tag (3. Trimester) und für Vitamin B₆ 1,9 mg/Tag. Vitamin B₁ und B₆ gehen in die Plazenta über. Eine Anwendung von Neurobion® N forte während der Schwangerschaft sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

Stillzeit

Vitamin B₁ und B₆ werden in die Muttermilch ausgeschieden. Während der Stillzeit beträgt für die Mutter die empfohlene tägliche Gesamtzufuhr von Vitamin B₁ 1.4 mg/Tag und Vitamin B₆ 2 mg/Tag.

Hohe Dosen von Vitamin B₆ können die Milchproduktion hemmen.

Eine Anwendung von Neurobion® N forte während der Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

Fertilität

Ausreichende Studiendaten am Menschen liegen nicht vor.

Tierexperimentelle Studien zeigten unter Vitamin B₁ Mangel und nach Einnahme hoher, über einen längeren Zeitraum verabreichten Vitamin B₆ Dosen einen negativen Einfluss auf die Fertilität (s. Abschnitt 5.3).

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Neurobion® N forte hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig ($> 1/10$), häufig ($> 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($> 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($> 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (Schweißausbrüche, Tachykardie, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria) nach oraler Thiamin-Gabe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Nicht bekannt: Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalbeschwerden.

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt: Neurotoxische Wirkungen, wie z.B. periphere sensorische Neuropathien bei längerfristiger Überdosierung von Vitamin B₆ (für weitere Informationen s. Abschnitt 4.9 Überdosierung).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei längerfristiger Überdosierung von Vitamin B₆ (länger als 2 Monate über 1g pro Tag) können neurotoxische Wirkungen auftreten. Diese Menge entspricht 10 Tabletten pro Tag. Die langfristige Einnahme (mehr als 6 – 12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B₆ kann periphere sensorische Neuropathien hervorrufen (s. Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) .

Symptome einer Überdosierung

Vitamin B₁

Bei der vorliegenden oralen Anwendung ist infolge der großen therapeutischen Breite bisher keine Überdosierung bekannt geworden.

Vitamin B₆

Das toxische Potential von Vitamin B₆ ist als sehr gering anzusehen. Aber auch Dosen von 50 mg Vitamin B₆ pro Tag können über längere Zeit (Monate bis Jahre) neurotoxisch im Sinne einer Neuropathie wirken. Bei kontinuierlicher Anwendung von Vitamin B₆ über 2 Monate hinaus, in Dosen über 1g pro Tag, können neurotoxische Nebenwirkungen auftreten. Bei

Menschen, die mehr als 2 g Vitamin B₆ täglich eingenommen haben, sind folgende Symptome beobachtet worden: Neuropathien mit Ataxie, Sensibilitätsstörungen, zerebrale Konvulsionen mit Änderungen des EEG, hypochrome Anämie und seborrhoische Dermatitis. Sensorische Neuropathie und andere sensorische Neuropathie-Syndrome, die durch langfristige Verabreichung hoher Pyridoxin-Dosen verursacht werden können, bessern sich sukzessiv nach Absetzen der Vitamin-Gabe.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt durch Absetzen des Arzneimittels und anderer Maßnahmen, wie klinisch angezeigt.

Wenn akut Dosen von Vitamin B₆ über 150 mg/kg Körpergewicht eingenommen wurden, werden induzierte Emesis und die Gabe von Aktivkohle empfohlen. Eine Emesis ist am effektivsten in den ersten 30 Minuten nach Einnahme. Ggf. sind intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neurotrope Vitamine: Vitamin B₁ in Kombination mit Vitamin B₆, ATC-Code: A11DB

Neurobion[®] N forte enthält die Vitamine B₁ und B₆, die als Coenzyme wirken und damit für den Stoffwechsel essentielle Substanzen darstellen. Ihre Bedeutung im Stoffwechsel peripherer und zentraler Nervenzellen sowie deren Begleitzellen ist im Zusammenhang mit der Erhaltung der strukturellen und funktionellen Eigenschaften des Nervensystems zu sehen.

Thiamin (Vitamin B₁)

Vitamin B₁ ist ein essentieller Wirkstoff. Thiamin wird im Organismus zu biologisch wirksamem Thiaminpyrophosphat (TPP) umgewandelt. TPP greift in wichtige Funktionen des Kohlenhydratstoffwechsels ein. Thiaminpyrophosphat wirkt als Coenzym bei der Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-CoA und bei der Transketolase im Pentosephosphatzyklus. Außerdem wirkt es bei der Umwandlung von Alpha-Ketoglutarat zu Succinyl-CoA im Zitronensäurezyklus. Aufgrund enger Verknüpfungen im Stoffwechsel bestehen Wechselwirkungen mit den übrigen Vitaminen des B-Komplexes. Aus tierexperimentellen Modellen liegen Hinweise auf eine analgetische Wirkung vor.

Pyridoxin (Vitamin B₆)

Vitamin B₆ ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5'-phosphat, PALP) das Coenzym einer Vielzahl von Enzymen, die in den gesamten nicht oxidativen Stoffwechsel der Aminosäuren eingreifen. Sie sind durch Decarboxylierung an der Bildung physiologisch aktiver Amine (z.B. Adrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin, Tyramin), durch Transaminierung an anabolen

und katabolen Stoffwechselvorgängen (z.B. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, gamma-Aminobuttersäure, alpha-Ketoglutarat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Vitamin B₆ greift an vier verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des roten Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B₆ die alpha-Amino-beta-ketoadipinsäurebildung. Ferner bestehen direkte biochemische Verknüpfungen mit anderen Vitaminen der B-Gruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Thiamin (Vitamin B₁)

Für oral zugeführtes Vitamin B₁ wird ein dosisabhängiger dualer Transportmechanismus angenommen, und zwar eine aktive Resorption bei Konzentrationen bis zu 2 µmol und eine passive Diffusion bei Konzentrationen über 2 µmol. Nach Untersuchungen mit markiertem Thiamin ist die Resorption in der Duodenalschleife am größten, geringer im oberen und mittleren Dünndarm. Im Magen bzw. in distalen Dünndarmabschnitten erfolgt fast keine Resorption. Das durch die Dickdarmflora gebildete Thiamin wird nicht resorbiert. Die Resorption von Thiamin erfolgt nach Phosphorylierung in den Epithelzellen, für die Darmwandpassage wird ein Carrier-Mechanismus angenommen. Nach Aufnahme durch die Darmmukosa wird das Thiamin über den Pfortaderkreislauf zur Leber transportiert. In der Leber wird das Thiamin mittels Thiaminkinase zu Thiaminpyrophosphat (TPP) und Thiamintriphosphat (TTP) phosphoryliert.

Thiamin wird mit einer Halbwertszeit von 1,0 Std. für die Betaphase ausgeschieden. Die Hauptausscheidungsprodukte sind: Thiamincarbonsäure, Pyramin, Thiamin und eine Reihe bisher noch nicht identifizierter Metaboliten (renale Ausscheidung). Je höher die Thiaminzufuhr, desto mehr unverändertes Thiamin wird innerhalb von 4 bis 6 Std. renal eliminiert.

Pyridoxin (Vitamin B₆)

Vitamin B₆ (Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin) wird hauptsächlich im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und in Organe und Gewebe transportiert. Die Vitamine werden an Albumin gebunden, Pyridoxalphosphat ist zu etwa 80% an Proteine gebunden. Vitamin B₆ geht in den Liquor cerebrospinalis über, erscheint in der Muttermilch und ist plazentagängig. Das Hauptausscheidungsprodukt ist die 4-Pyridoxinsäure, deren Menge von der aufgenommenen Vitamin-B₆-Dosis abhängig ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität von Vitamin B₁ und Vitamin B₆ sowie subchronische und chronische Toxizität von Vitamin B₁

siehe Abschnitt 4.9 sowie für Thiamin zusätzlich Abschnitt 4.8.

Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität für Vitamin B₆

Die orale Verabreichung von 150 - 200 mg Vitamin B₆ (Pyridoxinhydrochlorid) / kg KG / Tag über einen Zeitraum von 100 - 107 Tagen verursachte bei Hunden Ataxien, Muskelschwäche, Gleichgewichtsstörungen sowie degenerative Veränderungen der Axone und Myelinscheiden. Ferner sind im Tierversuch nach hohen Vitamin-B₆-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B₁ und Vitamin B₆ nicht zu erwarten. Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B₁ und Vitamin B₆ liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie

Vitamin B₁

Tierexperimentelle Daten an Ratten zeigten bei Vitamin B₁ Zufuhr keine Reproduktionstoxizität.

Unter Vitamin B₁ Mangel war die Fertilität weiblicher Ratten erniedrigt. Bei Ratten, die während der Trächtigkeit einen Vitamin B₁ Mangel aufwiesen, war das Wachstum und die Lebensfähigkeit der Föten vermindert und es wurden Fälle von Exenzephalie beobachtet. Die Rate von spontanen Aborten war erhöht.

Vitamin B₆

Tierexperimentelle Daten an der Ratte zeigten unter Vitamin B₆ Mangel teratogene Effekte und in hohen Dosierungen Neurotoxizität.

Studien an männlichen Ratten zeigten nach hohen Dosen, die über einen längeren Zeitraum verabreicht wurden, Beeinträchtigungen in der Spermatogenese sowie verringerte Hoden- und Nebenhodengewichte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Sucrose, Talkum, Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Montanglycolwachs, Methylcellulose, leichtes Magnesiumoxid, basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.), Glycerol 85%, Povidon (K 25), Calciumcarbonat, hochdisperses Siliciumdioxid, weißer Ton, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumfolie und PVC/PVDC Blister

Packungen mit 20, 50 und 100 überzogenen Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber:

P&G Health Germany GmbH
Sulzbacher Strasse 40
65824 Schwalbach am Taunus
Tel. 0800 588 92 02

Mitvertreiber:

WICK Pharma
Zweigniederlassung der Procter & Gamble GmbH
65823 Schwalbach am Taunus

8. ZULASSUNGSNUMMER

6060195.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.02.2005

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig
