

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neurobion forte - Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine überzogene Tablette enthält:

Thiamindisulfid (Vitamin B ₁)	100 mg
Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B ₆)	200 mg
Cyanocobalamin (Vitamin B ₁₂)	200 µg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine überzogene Tablette enthält 133,22 mg Saccharose und weniger als 1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Weiß, glänzende, runde, bikonvexe überzogene Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologische Systemerkrankungen, die auf einem Mangel an B-Vitaminen beruhen.

Neurobion forte Dragees werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1 mal täglich 1 Dragee. In Einzelfällen kann die Dosis auf 3 mal täglich 1 Dragee erhöht werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Dragees werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt.

Nach spätestens 4 Wochen wird entschieden, ob die Dosis reduziert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Neurobion forte – Dragees dürfen wegen des hohen Wirkstoffgehalts von Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Neurobion forte - Dragees dürfen wegen des hohen Wirkstoffgehalts von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sowohl das klinische Bild als auch die Laborparameter einer funikulären Myelose oder einer perniziösen Anämie können durch eine Vitamin B₁₂-Zufuhr an Spezifität verlieren.

Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Parästhesien) ist die Dosierung zu überprüfen und das Arzneimittel ggf. abzusetzen. Neuropathien wurden bei langfristiger Einnahme (über 6-12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B₆ sowie bei kurzfristiger Einnahme (über 2 Monate) von Dosen über 1 g Vitamin B₆ pro Tag beobachtet. Bei Langzeitanwendung wird daher eine regelmäßige Überwachung empfohlen. Patienten sollten beim Auftreten neuer Symptome (insbesondere nach der langfristigen Einnahme des Arzneimittels) angewiesen werden die Behandlung abzubrechen und einen Arzt aufzusuchen.

Eine Behandlung mit Vitamin B₁₂ kann zu einer Besserung einer durch Folat Mangel verursachten megaloblastischen Anämie führen und damit dessen Diagnose verschleiern.

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Thiamin wird durch 5-Fluorouracil inaktiviert, da 5-Fluorouracil kompetitiv die Phosphorylierung von Thiamin zu Thiaminpyrophosphat hemmt.
- Antazida vermindern die Resorption von Thiamin.
- Schleifendiuretika. z.B. Furosemid, können durch eine Hemmung der tubulären Rückresorption eine vermehrte Ausscheidung von Thiamin bei Langzeitbehandlung und damit eine Erniedrigung des Thiaminspiegels bewirken.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von L-Dopa kann Vitamin B₆ die L-Dopa-Wirkung herabsetzen.
- Die gleichzeitige Gabe von Pyridoxin-Antagonisten (z.B. Isoniazid (INH), Hydralazin, D-Penicillamin bzw. Cycloserin) kann die Wirksamkeit von Vitamin B₆ verringern.
- Alkohol und schwarzer Tee vermindern die Resorption von Thiamin.
- Sulfithaltige Getränke (z.B. Wein) fördern den Abbau von Thiamin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Generell beträgt die in der Schwangerschaft und Stillzeit empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 1,4 mg und für Vitamin B₆ 1,9 mg.

Diese Dosierungen dürfen in der Schwangerschaft nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B₁- und B₆- Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosen bislang nicht belegt ist.

Es liegen nur unzureichende Tierstudien bezüglich der Beeinflussung der Schwangerschaft, der embryo-foetalen und der prä- und postnatalen Entwicklung vor. Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eine Anwendung in der Schwangerschaft erfolgt nur nach sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung durch den behandelnden Arzt.

Stillzeit

Die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ gehen in die Muttermilch über. Hohe Konzentrationen von Vitamin B₆ (600 mg täglich) können die Milchbildung hemmen. Tierexperimentelle Daten zum Ausmaß der Milchsekretion liegen nicht vor. Daher ist nur nach Abwägung der Vorteile des Stillens für den Säugling und dem Therapienutzen der Frau zu entscheiden, ob entweder das Stillen oder die Therapie mit Neurobion forte – Dragees eingestellt wird

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

Neurobion forte – Dragees haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da die meisten Nebenwirkungen auf spontanen Meldungen nach der Markteinführung beruhen, ist eine präzise Häufigkeitsangabe nicht immer möglich. Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit eingeteilt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z.B. Schwitzen, Tachykardie und Hautreaktionen wie Juckreiz und Urtikaria.

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt: Die langfristige Einnahme (mehr als 6-12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B₆ kann eine periphere sensorische Neuropathie hervorrufen. Die Beschwerden verbessern sich schrittweise nach Absetzung der Vitamineinnahme.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Nicht bekannt: Chromaturie („rötlicher Urin“, trat während der ersten Stunden nach Einnahme auf, Normalisierung tritt typischerweise kurz nach Absetzen des Produktes ein).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

4.9 Überdosierung

Vitamin B₁:

Thiamin besitzt eine große therapeutische Breite. Sehr hohe intravenöse Dosen (über 10 g) haben eine ganglienblockierende Wirkung und unterdrücken curareähnlich die neuronale Reizübertragung.

Vitamin B₆:

Das toxische Potenzial von Vitamin B₆ ist als sehr gering anzusehen. Jedoch kann eine langfristige Einnahme (mehr als 6-12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B₆ eine periphere sensorische Neuropathie hervorrufen, diese Symptome verbessern sich schrittweise nach Absetzung der Vitamineinnahme.

Bei kontinuierlicher Anwendung von Vitamin B₆ über 2 Monate hinaus, in Dosen über 1 g pro Tag, können neurotoxische Nebenwirkungen auftreten.

Unter Einnahme von mehr als 2 g täglich wurden Neuropathien mit Ataxie und Sensibilitätsstörungen, zerebrale Konvulsionen mit Veränderungen des EEG und in Einzelfällen hypochrome Anämie und seborrhoische Dermatitis beschrieben.

Vitamin B₁₂:

Nach hochdosierter parenteraler Anwendung (in seltenen Fällen auch nach oraler Gabe) wurden allergische Reaktionen, Ekzeme und akneiforme Hautausschläge beobachtet.

Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt durch Absetzen des Arzneimittels und weiterer klinisch notwendigen Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamine, Vitamin B₁, rein und in Kombination mit Vitamin B₆ und B₁₂, Vitamin B₁ in Kombination mit Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₁₂, ATC-Code: A11DB

Die Vitamine Thiamin (B₁), Pyridoxin (B₆) und Cobalamin (B₁₂) fungieren als Koenzyme im Intermediärstoffwechsel des zentralen und peripheren Nervensystems.

Sie stellen essenzielle Nahrungsbestandteile dar, die vom Organismus nicht selbst synthetisiert werden können.

Thiamin (Vitamin B₁):

Thiaminpyrophosphat ist die wirksame Form des Vitamin B₁ und fungiert als Coenzym für eine Reihe von Enzymen (z.B. Pyruvatdehydrogenase und Transketolase). Dementsprechend ist Vitamin B₁ hauptsächlich in den Kohlenhydratstoffwechsel involviert, greift jedoch auch in die Lipid- und Aminosäuresynthese ein. Nervenzellen beziehen ihre Energieversorgung ausschließlich via enzymatischer Oxidation und Decarboxylierung von Glucose, sodass eine adäquate Versorgung mit Vitamin B₁ wichtig ist. Thiamin spielt auch eine Rolle in der Reizübertragung von Nervenimpulsen.

Pyridoxin (Vitamin B₆):

Pyridoxalphosphat, die biologisch aktive Form von Pyridoxin, ist das determinierende Coenzym im Aminosäurestoffwechsel. Es ist sowohl an der Entstehung physiologisch aktiver Amine (z.B.

Serotonin, Histamin, Adrenalin) durch Decarboxylierung beteiligt, als auch an anabolen und katabolen Prozessen durch Transaminierung.

Pyridoxalphosphat spielt im zentralen Nervensystem eine essenzielle Rolle; speziell im enzymatisch-kontrollierten Neurotransmitterstoffwechsel. Als ein Katalyst des ersten Biosyntheseschritts von Sphingosin spielt Pyridoxalphosphat eine Schlüsselrolle im Sphingolipidstoffwechsel. Sphingolipide sind essenzielle Bestandteile der Myelinscheide der Nervenzellen.

Cobalamin (Vitamin B₁₂):

Vitamin B₁₂ in seiner aktiven Form (5-Desoxyadenosylcobalamin und Methylcobalamin) ist an der enzymatisch katalysierten intramolekularen Wasserstoffverschiebung und am intramolekularen Transfer der Methylgruppen beteiligt. Vitamin B₁₂ greift auch in die Methioninsynthese (eng verbunden mit der Nukleinsäuresynthese) und über die Umwandlung von Propionsäure in Succinylsäure in den Lipidstoffwechsel ein.

Vitamin B₁₂ ist an der Methylierung des Myelinbasisproteins, ein Bestandteil der Myelinscheide der Nervenzellen, beteiligt. Methylierung erhöht die lipophilen Eigenschaften des Myelinbasisproteins, was eine erhöhte Integration in die Myelinscheide fördert.

Kombination der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂:

Die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ haben, bedingt durch ihre biochemische Verwandtschaft, sowohl einzeln als auch in Kombination, eine spezielle Bedeutung für den Stoffwechsel des Nervensystems. Des Weiteren herrscht in den meisten der betroffenen Patientengruppen wie ältere Patienten, Diabetiker u.a., ein Mangel an allen 3 Vitaminen.

Tierstudien zeigen, dass die Kombination von Vitamin B-Komplexen die regenerativen Prozesse von beschädigten Nervenbahnen beschleunigt, dies führt schlussendlich zu einer schnelleren Funktionswiederherstellung und Muskelnervation. Bei diabetischen Ratten verhinderte bzw. verminderte die Gabe von Vitamin B-Komplexen die charakteristische Nervenschädigung, sodass der Verschlechterung der funktionellen Eigenschaften entgegengewirkt wurde (antineuropathischer Effekt).

Bei verschiedenen Schmerzmodellen bei Ratten zeigte die Gabe von Vitamin B₁, B₆ und B₁₂ antinozizeptive Wirkung, wobei die Wirksamkeit der Kombination, die der Einzelgaben übertraf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kombinierte Gabe der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der Einzelvitamine.

Thiamin (Vitamin B₁):

Hat nach oraler Gabe einen dosisabhängigen dualen Transportmechanismus:

Aktive Resorption bis zu Konzentrationen von 2 µmol und passive Diffusion über 2 µmol.

Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Thiamin ergaben, dass die Absorption im Duodenum am höchsten und etwas geringer im oberen und mittleren Segment des Dünndarms ist. Beinahe keine Absorption erfolgt im Magen und den distalen Segmenten des Dünndarms. Thiamin das im Dickdarm gebildet wird, wird nicht absorbiert.

Nach Absorption durch die Darmmukosa wird das Thiamin über das Leber-Portalsystem in die Leber transportiert. In der Leber wird Thiamin mittels Thiaminkinase in Thiaminpyrophosphat (TPP) und Thiamintriphosphat (TTP) phosphoryliert.

Die Eliminationshalbwertszeit von Thiamin beträgt ca. 4 Stunden (1 Stunde in der Betaphase), die biologische Halbwertszeit im menschlichen Körper beträgt zwischen 9,5 und 18,5 Tagen.

Der menschliche Körper kann etwa 20-30 mg Thiamin speichern (hauptsächlich in Herz, Gehirn, Leber und Nieren). Aufgrund der raschen Verstoffwechslung ist die Reservekapazität mit 4 - 10 Tagen sehr limitiert. Die Hauptexkretionsprodukte sind: Thiamincarboxylsäure, Pyramin, Thiamin und einige noch nicht identifizierte Metaboliten (renale Exkretion). Je höher die Thiaminaufnahme, desto mehr unmetabolisiertes Thiamin wird innerhalb von 4-6 Stunden über die Nieren ausgeschieden.

Pyridoxin (Vitamin B₆):

Vitamin B₆ (Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin) wird rasch und hauptsächlich im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. Ca. 80% des Pyridoxalphosphates wird an Proteine gebunden. Vitamin B₆ tritt in die Spinalflüssigkeit über, geht in die Muttermilch über und überwindet die Plazentaschranke. Das Hauptausscheidungsprodukt ist 4-Pyridoxinsäure; die Menge ist abhängig von der aufgenommenen Vitamin B₆-Dosis.

Vitamin B₆ wird hauptsächlich in der Leber phosphoryliert, hierbei entsteht die biologisch aktive Form Pyridoxalphosphat. Um die Zellmembran zu durchqueren, muss das phosphorylierte Vitamin B₆ durch die alkalische Phosphatase hydrolysiert werden, um das Vitamin B₆ freizusetzen. Der Transport in die Zelle erfolgt über Diffusion, gefolgt von Rephosphorylierung. Die biologische Halbwertszeit von Pyridoxalphosphate beträgt 15-25 Tage, mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 3 Stunden. Etwa 40 bis 150 mg können gespeichert werden mit einer Speicherkapazität von 14 bis 42 Tagen.

Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂):

Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt nach 2 Mechanismen:

Der aktive Mechanismus verläuft über den intrinsischen Faktor (IF), welcher von Parietalzellen der Magenschleimhaut abgesondert wird. Nach der Freisetzung von Haptocorrin durch die Magensäure, bindet Vitamin B₁₂ an den intrinsischen Faktor und bildet den Vitamin B₁₂ --Intrinsic-Faktor-Komplex. Dieser Komplex bindet an ein spezifisches Rezeptorprotein auf der luminalen Oberfläche der Schleimhaut des Ileums.

Unabhängig vom IF, kann Vitamin B₁₂ durch nicht gesättigte passive Diffusion in die Blutbahn gelangen. Die passive Diffusion kann entlang des gesamten Dünndarms stattfinden, beträgt ca. 1-2 % der gesamten Aufnahme von Vitamin B₁₂ und wird bei Patienten, bei denen eine gastroduodenale chirurgische Resektion durchgeführt wurde oder bei Patienten, die unter anderen gastrointestinalen Krankheiten, die die IF gesteuerte Vitamin B₁₂ Aufnahme beeinträchtigen, leiden, nicht beeinflusst. Die passive Aufnahme spielt eine wichtige Rolle für die Verabreichung von therapeutischen Dosierungen, die dem 100-fachen oder mehr des RDA entsprechen.

Studien an gesunden Probanden zu Folge wird ein Maximum von 1,5 µg oral verabreichtem Vitamin B₁₂ mit der Hilfe des intrinsischen Faktors absorbiert. Wird die orale Dosis erhöht, erreicht die Intrinsic-Faktor-abhängige-Aufnahme einen Sättigungsgrad und die diffusionsinduzierte Absorption erhöht sich. Ca. 90% des Plasmacobalamins wird an Proteine (Transcobalamine) gebunden.

Vitamin B₁₂ wird im Körper in Depots gespeichert, wobei der Hauptteil des nichtzirkulierenden Vitamin B₁₂ im Plasma in der Leber gespeichert wird (ca. 1,5 mg), gefolgt von Nieren, Herz, Milz und Gehirn. Der Gesamtanteil im Körper variiert, wobei die meisten Schätzungen bei ca. 2-3 mg liegen. Die turnover rate beträgt 2,5 µg Vitamin B₁₂ pro Tag oder 0,05 % der im Körper gespeicherten Gesamtmenge mit einer biologischen Halbwertszeit von ca. 1 Jahr.

Vitamin B₁₂ wird hauptsächlich in die Galle sezerniert und der größte Teil im enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. Wenn die Speicherkapazität des Körpers, bedingt durch hohe Dosen und im Speziellen durch parenterale Zufuhr überschritten wird, wird der überschüssige Anteil mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ ist sehr gering. Die bisher vorliegenden Daten lassen auf kein potenzielles Risiko für den Menschen schließen.

In der Literatur gibt es keine Hinweise auf kanzerogene, mutagene, embryotoxische oder teratogene Eigenschaften der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂.

Wiederholte Toxizitätsstudien mit Vitamin B₁, und B₁₂ ergaben keine behandlungsbedingten Vergiftungserscheinungen.

Bei Vitamin B₆ konnte bei einer Gabe von 20 mg/kg und 25 mg/kg pro Tag an Hunden und Ratten keine chronische Toxizität festgestellt werden. Nach hohen Vitamin B₆-Dosen und Langzeitanwendung führte dies bei Hunden und Ratten zu Neuropathien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Magnesiumstearat
Methylcellulose
Natriumstärkeglycolat
Gelatine
Mannitol (E 421)
Talkum
Glycerol
Hochdisperses Siliziumdioxid
Gereinigtes Wasser

Tablettenüberzug:

Montanglykolwachs
Gelatine
Methylcellulose
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion
Glycerol
Povidon
Calciumcarbonat
Hochdisperses Siliziumdioxid
Kaolin
Titandioxid (E 171)
Talkum
Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen: 2 Jahre
Braunglasfläschen: 30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung bestehend aus Bodenfolie: Hart-PVC, transparent mit PVDC-Beschichtung und Deckfolie: Aluminiumfolie heißsiegelfähig lackiert.
Braunglasfläschen mit Aluminiumschraubverschluss und PE-Dichtung.

Packungsgrößen: 15, 20, 30, 90 und 100 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

P&G Health Belgium BVBA/SPRL
Temselaan 100
1853 Strombeek-Bever
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 13.292

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Oktober 1966
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.