

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Neurotrat® S forte, 100 mg/100 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe: Thiaminnitrat (Vitamin B₁) und Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B₆).

1 Filmtablette Neurotrat S forte enthält:
100 mg Thiaminnitrat (Vitamin B₁)
100 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B₆)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B₁ und B₆.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1 × täglich 1 Filmtablette Neurotrat S forte ein. Bei manifestem nachgewiesenen Mangel kann nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt die Dosis auf bis zu 3 × täglich 1 Filmtablette erhöht werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden zu oder nach den Mahlzeiten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

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 Vitamin-B₆-assoziierte Neuropathierisiko zu senken.

4.3 Gegenanzeigen

Neurotrat S forte darf nicht eingenommen werden bei:

bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei kurzfristiger Einnahme von Pyridoxin-Dosen im Grammbereich wurden periphere sensorische Neuropathien beobachtet.

Vitamin B₆ kann jedoch schon in Tagesdosen ab 50 mg über längere Zeit (Monate bis Jahre) Neuropathien hervorrufen.

Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Parästhesien) ist die Dosierung zu überprüfen und das Medikament gegebenenfalls abzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Therapeutische Dosen von Pyridoxin können die Wirkung von L-Dopa abschwächen. Die Wirkung von Vitamin B₆ kann bei gleichzeitiger Gabe mit sogenannten Pyridoxinantagonisten (wie z.B. Hydralazin, Isonicotinsäurehydrazid (INH), D-Penicillamin, Cycloserin) und oralen Kontrazeptiva (hormonale Empfängnisverhütungsmittel, „Pille“) abnehmen. 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 (z. B. Wein) abgebaut werden. Bei Langzeitbehandlung mit Furosemid kann ein Thiamindefizit durch vermehrte renale Ausscheidung entstehen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 1,4–1,6 mg und für Vitamin B₆ 2,4–2,6 mg. In der Schwangerschaft dürfen diese Dosierungen 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. Vitamin B₁ und Vitamin B₆ gehen in die Muttermilch über.

Hohe Dosen von Vitamin B₆ können die Milchproduktion hemmen.

Eine Anwendung dieses Präparates während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

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

Neurotrat S forte hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥ 10 %
Häufig: ≥ 1 % – < 10 %
Gelegentlich: ≥ 0,1 % – < 1 %
Selten: ≥ 0,01 % – < 0,1 %
Sehr selten: < 0,01 % oder unbekannt

Sehr selten kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen (Schweißausbrüche, Tachykardie, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria).

Erkrankungen des Nervensystems:

Vitamin B₆ kann jedoch schon in Tagesdosen ab 50 mg über längere Zeit (Monate bis Jahre) bzw. bei kurzfristiger Einnahme von Pyridoxin-Dosen im Grammbereich periphere sensorische Neuropathien hervorrufen (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise

und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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

a) Symptome der Überdosierung

Vitamin B₁:

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

Vitamin B₆:

Die kurzfristige Einnahme (2 Monate) von Pyridoxin-Dosen über 1 g/Tag kann zu neurotoxischen Wirkungen führen. Aber auch Dosen von 50 mg/Tag können über lange Zeit (Monate bis Jahre) diesen Effekt haben.

Eine Überdosierung zeigt sich im Wesentlichen durch eine sensorische Polyneuropathie, ggf. mit Ataxie. Extrem hohe Pyridoxin-Dosen können sich in Krämpfen äußern. Bei Neugeborenen und Säuglingen können eine starke Sedierung, Hypotonie und respiratorische Störungen (Dyspnoe, Apnoe) auftreten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung/Intoxikation

Wenn akut Pyridoxin-Dosen 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: Neuropathiepräparate.
ATC-Code: N07XB52.

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.

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 Verbindungen mit anderen Vitaminen der B-Gruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vitamin B₁:

Für die Resorption oral zugeführten Thiamins wird ein dosisabhängiger, dualer Transportmechanismus angenommen, und zwar eine aktive Resorption bei einer applizierten Menge bis zu 2 µmol und eine passive Diffusion bei höheren Dosen.

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. Oral verabreichtes Thiamin wird rasch resorbiert und hat in einer Dosis von 50 mg bei gesunden Probanden eine Bioverfügbarkeit von 5,3 %. Es wird mit einer Halbwertszeit von 1,0 h für die β-Phase ausgeschieden. Die Hauptausscheidungsprodukte sind Thiamincarbonsäure, Pyramin, Thiamin und eine Reihe bisher nicht identifizierter Metabolite. Je höher die Thiaminzufuhr, desto mehr unverändertes Thiamin wird innerhalb von 4–6 h ausgeschieden. Die renale Clearance ist bei physiologischen Konzentrationen sehr niedrig und liegt unter der Kreatinin-Clearance.

Vitamin B₆:

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin werden hauptsächlich im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und mit einem Maximum zwischen 2 und 5 h ausgeschieden. Das Hauptausscheidungsprodukt ist die 4-Pyridoxinsäure. Voraussetzung für die Funktion als Coenzym ist die Phosphorylierung der CH₂OH-Gruppe in der 5-Stellung (PALP). PALP ist im Blut zu nahezu 80 % an Proteine gebunden.

Der Körperbestand an Vitamin B₆ beträgt 40–150 mg, die tägliche renale Ausscheidung 1,7–3,6 mg und die tägliche Turnover-Rate 2,2–2,4 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Siehe Ziffer 4.9 „Überdosierung“ und Ziffer 4.8. „Nebenwirkungen“.

b) Subchronische und chronische Toxizität

Vitamin B₁:

Siehe Ziffer 4.9 „Überdosierung“ und Ziffer 4.8. „Nebenwirkungen“.

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.

Beim Tier bewirken hohe Dosen von Vitamin B₁ Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf.

c) 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.

d) Reproduktionstoxizität

Vitamin B₁:

Vitamin B₁ wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen im Fetus und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin-B₁-Konzentrationen.

Es liegen keine systematischen Untersuchungen mit Vitamin B₁ in Dosierungen oberhalb des Tagesbedarfs in Schwangerschaft und Stillzeit vor.

Vitamin B₆:

Vitamin B₆ ist plazentagängig, und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen. Vitamin B₆ ist im Tierversuch unzureichend geprüft. In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential.

Bei männlichen Ratten führt die Gabe von sehr hohen Dosen von Vitamin B₆ zu Spermatogeneschäden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon, Eisenoxide und -hydroxide, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, Simeticon-Emulsion 30 % (Methylcellulose, Sorbinsäure), Talkum, Titandioxid, Triethylcitrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.4 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 20 Filmtabletten

Originalpackung mit 60 Filmtabletten

Originalpackung mit 84 Filmtabletten

Klinikpackung mit 60 Filmtabletten

Klinikpackung mit 1200 (20 × 60) Filmtabletten

6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Telefon: 0511/6750-2400
Telefax: 0511/6750-3120
E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

8. Zulassungsnummer

6417102.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

03. Februar 2005

10. Stand der Information

April 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt