



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Neurobion® N forte
Überzogene Tabletten

Wirkstoffe: 100 mg N,N'-[Disulfandiyl-bis(5-hydroxypent-2-en-2-yl)]bis[N-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)formamid],
100 mg Pyridoxinhydrochlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Arzneilich wirksame Bestandteile

1 überzogene Tablette Neurobion® N forte enthält:

N,N'-[Disulfandiylbis(5-hydroxypent-2-en-2-yl)]bis[N-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-ylmethyl)formamid]
(Thiamindisulfid) 100 mg,
Pyridoxinhydrochlorid 100 mg.

Sonstige Bestandteile: Sucrose (Zucker), Glycerol und Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Überzogene Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B₁ und B₆.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1 × 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 × täglich eine überzogene Tablette erhöht werden.

Neurobion® N forte überzogene Tabletten werden unzerkaut, am besten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser), zu oder nach den Mahlzeiten 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 mit Vitamin B₆ assoziierte Neuropathierisiko zu senken.

4.3 Gegenanzeigen

Neurobion® N forte darf nicht eingenommen werden bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Neurobion® N forte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

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.

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 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. Diese Dosierungen dürfen in der Schwangerschaft nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin-B₁- und B₆-Mangel besteht.

Systematische Untersuchungen zur Anwendung von Vitamin B₁ und B₆ liegen nicht vor. Eine Anwendung dieses Präparates während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden. Hohe Dosen von Vitamin B₆ können die Milchproduktion hemmen. Vitamin B₁ und Vitamin B₆ gehen in die Muttermilch über.

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

Es sind keine Beeinträchtigungen der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr selten kann es nach oraler Thiamin-Gabe zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Schweißausbrüchen, Tachykardie, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urticaria) kommen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig: Mehr als 1 von 10 Behandelten	häufig: Mehr als 1 von 100 Behandelten
gelegentlich: Mehr als 1 von 1000 Behandelten	selten: Mehr als 1 von 10 000 Behandelten
sehr selten: 1 oder weniger von 10 000 Behandelten einschließlich Einzelfälle	

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 1 g 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. 8 „Warnhinweise“).

a) 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 1 g 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.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

- a) Akute Toxizität von Vitamin B₁ und Vitamin B₆ sowie subchronische und chronische Toxizität von Vitamin B₁

siehe Punkt 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel und für Thiamin zusätzlich Punkt 6. Nebenwirkungen.

- b) 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.

- c) Mutagenes und tumorerezeugendes Potential

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

- d) Reproduktionstoxizität

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

Vitamin B₆ ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen. Bei männlichen Ratten führte die Gabe von sehr hohen Dosen von Vitamin B₆ zu Spermatogeneschäden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Sucrose (Saccharose), Talkum, Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Montanglycolwachs, Methylcellulose, Leichtes Magnesiumoxid, Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.), Glycerol 85 %, Povidon (K25), Calciumcarbonat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Weißer Ton, Titandioxid (E 171).

Eine überzogene Tablette Neurobion® N forte enthält ca. 0,03 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Präparat soll nach Ablauf des angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Merck Selbstmedikation GmbH
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Tel.-Nr.: 0 61 51/8 56-2260
Fax-Nr.: 0 61 51/8 56-2203
www.merckselbstmedikation.de

8. Zulassungsnummer

6060195.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15.02.2005

10. Stand der Information

Mai 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Sonstige Hinweise:

Vorkommen und Bedarfsdeckung von Vitamin B₆

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Größere Mengen an Vitamin B₆ sind u. a. in Hefen, Getreide (besonders Getreidekeimlingen), Sojabohnen, Leber, Nieren, Gehirn, Muskelfleisch, Milch, Milchprodukten, grü-

nem Gemüse, Kartoffeln, Karotten und Bananen enthalten.

Pyridoxin wird überwiegend im Muskel als Pyridoxal-5'-phosphat gespeichert. Der Bedarf an Vitamin B₆ hängt im wesentlichen vom Proteinumsatz ab und steigt mit der Eiweißzufuhr. Es wird eine Vitamin-B₆-Zufuhr von 0,02 mg pro Gramm Nahrungsprotein empfohlen. Zur Vermeidung eines Defizits ist eine tägliche Vitamin-B₆-Zufuhr für Männer von 1,8 mg/Tag und für Frauen von 1,6 mg/Tag erforderlich. In der Schwangerschaft werden Zulagen von 1,0 mg/Tag und in der Stillzeit von 0,6 mg/Tag empfohlen (DGE 1991). Ein Mehrbedarf kann u.a. bei länger dauernder Anwendung von Arzneimitteln, Erkrankungen oder Stoffwechselstörungen bestehen.

Mangelerkrankungen von Vitamin B₆

Ein reiner Vitamin-B₆-Mangel ist beim Menschen selten. Die Vitamin-B₆-Bedarfsdeckung ist bei verschiedenen Risikogruppen, wie z.B. Jugendlichen, Schwangeren, Senioren nicht immer gesichert. Ein Vitamin-B₆-Mangel ist häufig verbunden mit einer Unterversorgung weiterer Vitamine des B-Komplexes. Die klinischen Symptome sind recht unterschiedlich. Folgende Erkrankungen können durch Vitamin-B₆-Mangel mitbedingt sein:

- seborrhoische, dermatitisartige Veränderungen, Blepharokonjunktivitis
- Hypochrome Anämie
- periphere Neuritiden
- Hyperoxalurie mit Steinbildung im Bereich der ableitenden Harnwege
- zerebrale Krämpfe

Anhaltspunkte für einen Vitamin-B₆-Mangel sind u. a.:

- erhöhte Xanthurensäureausscheidung nach Tryptophanbelastung
- verminderte Ausscheidung von 4-Pyridoxinsäure
- erniedrigte Serumwerte für Pyridoxal-5'-phosphat
- erniedrigte erythrozytäre Glutamat-Oxalacetat-Transaminase Aktivität

Vorkommen und Bedarfsdeckung von Vitamin B₁

Vitamin B₁ ist in seiner biologisch aktiven Form als Thiaminpyrophosphat im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Pflanzen und einige Mikroorganismen sind thiamin-autotroph. Der Mensch zählt zu den thiaminheterotrophen Organismen.

Besonders thiaminreiche Nahrungsmittel sind z.B. Bierhefe (15,6 mg/100 g), Schweinefleisch (0,9 mg/100 g), Weizenkleie (0,7 mg/100 g), Haferflocken und Pistazien (0,6 mg/100 g) und Vollkornmehle (ca. 0,5 mg/100 g).

Wegen einer hohen Turnover-Rate und begrenzten Speicherung muss Thiamin zur Bedarfsdeckung täglich in ausreichenden Mengen aufgenommen werden. Der Gesamtkörperbestand beträgt ca. 30 mg. Hiervon befinden sich ca. 40 % in der Muskulatur. Zur Vermeidung eines Defizits wird eine tägliche Vitamin-B₁-Zufuhr für Männer zwischen 1,3 und 1,5 mg pro Tag und für Frauen zwischen 1,1 und 1,3 mg pro Tag empfohlen.

In der Schwangerschaft ist eine Zulage von 0,3 mg pro Tag und in der Stillzeit von 0,5 mg pro Tag erforderlich. Der minimale Vitamin-B₁-Bedarf beim Menschen beträgt 0,3 mg/1000 kcal.

Vitamin-B₁-Mangelerkrankungen

Vitamin-B₁-Mangelerkrankungen können – neben anderen Mangelerkrankungen – auftreten bei:

- Mangel- und Fehlernährung (z.B. Beri-beri), parenteraler Ernährung über lange Zeit, Hämodialyse, Malabsorption,
- chronischem Alkoholismus (alkoholtoxische Kardiomyopathie, Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom) und
- gesteigertem Bedarf.

Die Symptome des voll ausgeprägten Vitamin-B₁- Mangels (Beri-beri) sind periphere Neuropathien mit Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche, zentral bedingte Koordinationsstörungen, Ataxie, Paresen sowie psychische, gastrointestinale und kardiovaskuläre Störungen. Man unterscheidet die trockene Form der Vitamin-B₁-Avitaminose von der feuchten Form. Bei der Letztgenannten finden sich zusätzlich ausgedehnte Ödeme. Beim chronischem Alkoholismus kann Vitamin-B₁-Mangel zu Kardiomyopathie mit Dilatation des rechten Ventrikels, Polyneuropathie, Wernicke-Enzephalopathie und zum Korsakow-Syndrom beitragen.

Anhaltspunkte für Vitamin-B₁-Mangel sind u. a.

- erniedrigte Thiamin-Konzentration in Vollblut, Plasma und Blutzellen,
- verminderte Thiamin-Ausscheidung im Urin und verminderte Transketolase-Aktivität.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt