

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neuro-Vibolex® 200 Filmtabletten
Thiaminchloridhydrochlorid 100 mg/
Pyridoxinhydrochlorid 200 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 100 mg Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B₁) und 200 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B₆).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Runde, weiße Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Neuro-Vibolex® 200 dient der Behandlung von neurologischen Systemerkrankungen, die durch einen nachgewiesenen Mangel der Vitamine B₁ und B₆ hervorgerufen sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung beträgt, soweit nicht anders verordnet, bei Erwachsenen 1–2 Filmtabletten Neuro-Vibolex® 200 pro Tag (entsprechend 100–200 mg Thiaminchloridhydrochlorid und 200–400 mg Pyridoxinhydrochlorid pro Tag).

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Therapie ist von Art und Ausprägung der Erkrankung abhängig.

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 sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei bekannter Thiamin-Überempfindlichkeit sollte Thiamin oral nur unter strengster Indikationsstellung und nur unter ärztlicher Aufsicht gegeben werden.

Bei langfristiger Einnahme von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B₆ sowie bei kurzfristiger Einnahme von Dosen im Grammbereich wurden periphere sensorische Neuropathien beobachtet. Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Parästhesien) ist die Dosierung zu überprüfen und das Arzneimittel gegebenenfalls abzusetzen.

Notfallmaßnahmen

Sollte es zu Schockzuständen kommen, sind die einschlägig bekannten Notfallmaßnahmen angezeigt (z. B. Adrenalin i. v., dann Volumensubstitution, dann Glukokortikoide

i. v. sowie weitere gebräuchliche Notfallmaßnahmen).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thiamin wird durch 5-Fluoruracil inaktiviert, da 5-Fluoruracil 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.

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

Vitamin B₆ in Tagesdosen ab 5 mg kann die Wirkung von L-Dopa herabsetzen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 1,5–1,7 mg, für Vitamin B₆ 2,4–2,6 mg. Bisher sind keine Risiken bei der Anwendung von Vitamin B₁ und Vitamin B₆ in den für Neuro-Vibolex® 200 empfohlenen Dosierungen bekannt geworden. Systematische Untersuchungen zur Anwendung von Vitamin B₁ und Vitamin B₆ in Dosierungen oberhalb des angegebenen Tagesbedarfs 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.

Vitamin B₁ und Vitamin B₆ gehen in die Muttermilch über.

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

Neuro-Vibolex® 200 hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr selten (< 0,01 %) kann es zu allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, Exanthem, Schockzustände) kommen.

Nervensystem

Bei langfristiger Einnahme von Tagesdosen über 50 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B₆) sowie bei kurzfristiger Einnahme von Dosen im Grammbereich wurden periphere sensorische Neuropathien beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

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-Ver-

hältnisses 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 täglicher Einnahme von mehr als 5 Tabletten über 2 Monate können Nervenschädigungen auftreten. Vitamin B₆ kann jedoch schon in Tagesdosen ab 50 mg über längere Zeit (Monate bis Jahre) Neuropathien hervorrufen.

Falls Sensibilitätsstörungen auftreten, sollte daher ein Arzt aufgesucht werden. In diesen Fällen sollten die B-Vitamine abgesetzt und gegebenenfalls symptomorientierte Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamine

ATC-Code: A11DB01

Thiamin wird im Organismus zu dem biologisch aktiven Thiaminpyrophosphat (TPP) und Thiamintriphosphat (TTP) phosphoryliert. Den aktiven Derivaten kommen zentrale koenzymatische Funktionen im Kohlenhydratstoffwechsel zu. TPP ist das Koenzym der Pyruvat-Decarboxylase, der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase und der Transketolase.

Vitamin B₆ wird durch Phosphorylierung aktiviert und ist Koenzym im nichtoxidativen Aminosäurestoffwechsel. Es ist an zahlreichen Decarboxylierungsreaktionen zur Bildung aktiver Amine, an Transaminierungen und an verschiedenen Spaltungen und Synthesen von Aminosäuren beteiligt. Darüber hinaus greift Vitamin B₆ in den Tryptophan-Stoffwechsel und in die Synthese des Blutfarbstoffes Hämoglobin ein.

Für Vitamin B₁ wurde eine antinozizeptive Wirkung tierexperimentell nachgewiesen. Die Effektivität hochdosierter Gaben von Vitamin B₁ bei der Wernicke-Enzephalopathie wird als Hinweis auf eine ZNS-Aktivität des Vitamins gewertet. Vitamin B₆ beeinflusst die Kalt-Warm-Perzeption und hat einen positiven Einfluss bei Ausfällen motorischer, sensibler und vegetativer Nervenfasern.

Vitamin B₁ und B₆ zählen zu den kritischen Vitaminen des B-Komplexes, deren Versorgung in Risikogruppen häufig nicht sichergestellt ist. Durch die engen Verknüpfungen des Stoffwechsels bestehen Wechselwirkungen zwischen den Vitaminen B₁ und B₆.

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 (Beriberi) sind periphere Neuropathien mit Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche, zentralbedingte 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 ausge dehnte Ödeme. Beim chronischen 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 sowie
- erhöhter Transketolase-Aktivierungskoeffizient der Erythrozyten (α_{ETK}).

Vitamin B₆-Mangelercheinungen

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

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 resor-

biert. 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, Pyrimin, 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 Stunden ausgeschieden. Das Hauptausscheidungsprodukt ist die 4-Pyridoxinsäure. Voraussetzung für die Funktion als Coenzym ist die Phosphorylierung der CH₂OH-Gruppe in 5'-Stellung (PALP). PALP ist im Blut zu nahezu 80 % an Proteine gebunden.

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

Pharmakokinetik der Kombination von Vitamin B₁ und B₆

Die Pharmakokinetik der Kombination Vitamin B₁ und B₆ entspricht den Kinetiken der Einzelvitamine.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute, subchronische und chronische Toxizität

Siehe auch Punkt 4.9 Überdosierung und Punkt 4.8 Nebenwirkungen.

Vitamin B₁ besitzt allgemein eine sehr große therapeutische Breite.

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.

Reproduktionstoxizität

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

ternalen. Vitamin B₆ ist im Tierversuch unzureichend geprüft.

In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Stärkehydrolysat, Methylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Croscopovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.) ((MW: ca. 125000)), Triethylcitrat, Titandioxid (E 171), Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung

Neuro-Vibolex® 200 ist in Packungen zu 50 und 100 Filmtabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CNP Pharma GmbH
Marienplatz 10-12
94081 Fürstzell
Tel.: 08502/9184-200
Fax: 08502/9184-491

8. ZULASSUNGSNUMMER

6156564.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.06.2004

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

VERKAUFABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt