

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neurobion®, Injektionslösung

Zur Anwendung bei Erwachsenen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

3 ml wässrige Injektionslösung (1 Ampulle) enthalten:

Thiaminchloridhydrochlorid (Ph. Eur.)
100 mg
entsprechend 78,68 mg Thiamin (Vit. B₁)
Pyridoxinhydrochlorid 100 mg
entsprechend 82,27 mg Pyridoxin (Vit. B₆)
Cyanocobalamin 1000 µg
entsprechend 980,81 µg Cobalamin (Vit B₁₂)

Sonstige Bestandteile: Kalium- und Natriumverbindungen.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ampullen mit wässriger Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂, die erfahrungsmäßig und durch orale Gabe der in Neurobion Injektionslösung vorliegenden Vitamine nicht behoben werden können.

Neurobion Injektionslösung wird angewendet bei Erwachsenen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Injektion pro Woche soll nicht überschritten werden. Nach Ablauf von spätestens 4 Wochen muss die Therapie mit Neurobion Injektionslösung beendet werden und auf eine orale Darreichungsform übergegangen werden.

Neurobion Injektionslösung wird intramuskulär, am besten langsam, tief intraglutäal, injiziert.

Die Injektion von Neurobion sollte, aufgrund des Risikos von Überempfindlichkeitsreaktionen, nur durch einen Arzt vorgenommen werden.

Über die Behandlungsdauer entscheidet der Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Neurobion, Injektionslösung, darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Neurobion darf nicht angewendet werden bei Personen unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin B₆ kann schon in Dosen von 50 mg pro Tag bei mittelfristiger Anwendung schwere irreparable Nervenschädigungen hervorrufen.

Aus diesem Grunde werden regelmäßige Kontrollen empfohlen.

Neurobion enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle. Neurobion enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Ampulle.

Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung abzubrechen und einen Arzt aufzusuchen beim Auftreten neuer Symptome. Dies ist insbesondere nach einer längeren Behandlungsdauer der Fall.

Die Einnahme von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) kann eine durch Folatmangel ausgelöste Megaloblastäre Anämie verbessern. Dies sollte beim Erstellen einer Diagnose berücksichtigt werden.

Hinweise zur sicheren Injektion:

Spritzen und Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Spritzen und Nadeln müssen sofort nach der Anwendung entsorgt werden.

Gebrauchte Spritzen und Nadeln dürfen nicht in den Abfall oder die Toilette geworfen werden, sondern sie müssen in einem besonderen durchstichsicheren Behälter entsorgt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Patienten, die mit L-Dopa behandelt werden, sollten keine Präparate mit hohen Dosen Pyridoxin (Vitamin B₆) und somit auch keine Neurobion Injektionslösung, erhalten, da Pyridoxin die Dopa-Wirkung abschwächt.

Pyridoxin-Antagonisten, z. B. Isoniazid (INH), Cycloserin, Penicillamin, Hydralazin: Die Wirksamkeit von Vitamin B₆ kann herabgesetzt werden.

Schleifendiuretika, z. B. Furosemid: Bei Langzeitanwendung kann, bedingt durch eine verminderte tubuläre Rückresorption, die Elimination von Thiamin beschleunigt sein und dadurch können die Thiamin-Blutspiegel verringert sein.

Langzeitanwendung von säuresenkenden Medikamenten kann zu einem Vitamin B₁₂-Mangel führen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher sind keine Risiken bei der Anwendung von Neurobion Injektionslösung in den empfohlenen Dosierungen in der Schwangerschaft bekannt geworden. Systematische Untersuchungen zur Anwendung von Neurobion 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.

Die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ gehen in die Muttermilch über, Risiken einer Überdosierung für den Säugling sind aber nicht bekannt. In Einzelfällen können hohe Dosen von Vitamin B₆, z. B. > 600 mg/Tag, die Milchproduktion hemmen.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1000 bis < 1/100
Selten: ≥ 1/10 000 bis < 1/1000
Sehr selten: < 1/10 000
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Schweißausbrüche, Tachykardie, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria.

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: In Einzelfällen wurde nach parenteraler Gabe hoher Vitamin B₁₂-Dosen über Akne oder Ekzeme berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen an der Injektionsstelle).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Chromaturie („rötlicher Urin“, tritt während der ersten 8 Stunden nach Applikation auf und verschwindet normalerweise innerhalb von 48 Stunden wieder).

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

Die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ besitzen eine große therapeutische Breite; Überdosierungserscheinungen sind bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bisher nicht bekannt.

a) Symptome der Intoxikation

Beim Menschen wirken sehr hohe intravenöse Dosen Vitamin B₁ (über 10 g) ganglienblockierend und unterdrücken curareähnlich die neuronale Reizübertragung, da Thiamin an Nikotin-cholinerge Rezeptoren

gebunden wird. Hypervitaminoseerscheinungen nach einer monatelangen Verabreichung von hohen Mengen an Vitamin B₁ sind bisher nicht beschrieben worden.

Vitamin B₆ kann schon in Dosen von 50 mg pro Tag bei mittelfristiger Anwendung schwere irreparable Nervenschädigungen hervorrufen.

Sensorische Neuropathie und andere sensorische Neuropathie-Syndrome, die durch langfristige Verabreichung hoher Pyridoxin-Dosen verursacht werden können, bessern sich sukzessiv nach Absetzen des Vitaminprodukts.

Hypervitaminosen, Überdosierungserscheinungen oder Vergiftungen durch Vitamin B₁₂ sind beim Menschen bisher nicht bekannt.

b) Therapie von Intoxikationen

Bei Intoxikationen gibt es keine substanzspezifischen Gegenmaßnahmen; es muss symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neurotrope Vitamine: Vitamin B₁ in Kombination mit Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂
ATC-Code: A11DB

Neurobion, Injektionslösung, enthält die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂, 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)

Die wirksame Form des Vitamin B₁ ist das Thiaminpyrophosphat, das bei einer Reihe von Enzymen (z. B. Pyruvatdehydrogenase und Transketolase) als Coenzym wirkt. Vitamin B₁ ist demnach vor allem in den Kohlenhydratstoffwechsel eingeschaltet; es ist jedoch auch an der Synthese von Lipiden und Aminosäuren beteiligt.

Nervenzellen decken ihren Energiebedarf ausschließlich über die enzymatische Oxidation und Decarboxylierung von Glukose, so dass hier das ausreichende Vorhandensein von Vitamin B₁ von entscheidender Bedeutung ist. Thiamin ist weiterhin an der neuronalen Erregungsübertragung beteiligt. Außerdem gibt es experimentelle Hinweise für eine analgetische Wirkung.

Pyridoxin (Vitamin B₆)

Pyridoxalphosphat, die biologisch aktive Form des Pyridoxins, ist das bestimmende Coenzym des Aminosäurestoffwechsels. Es ist durch Decarboxylierungsprozesse an der Bildung physiologisch aktiver Amine (z. B. Serotonin, Histamin, Adrenalin) sowie durch Transaminierungen an anabolen und katabolen Stoffwechselprozessen beteiligt.

Für das Nervensystem spielt Pyridoxalphosphat, insbesondere im enzymatisch kontrollierten Neurotransmitterstoffwechsel,

eine essentielle Rolle. Weiterhin steht Pyridoxalphosphat als Katalysator des ersten Biosyntheseschrittes von Sphingosin an einer Schlüsselposition des Stoffwechsels der Sphingolipide. Die Sphingolipide sind wesentliche Bestandteile der Myelinscheiden von Nervenzellen. Eine analgetische Wirkung des Vitamin B₆ wurde in tierexperimentellen Modellen nachgewiesen.

Cobalamin (Vitamin B₁₂)

Vitamin B₁₂ ist in Form seiner aktiven Formen (5-Desoxyadenosylcobalamin und Methylcobalamin) an enzymatisch katalysierten intramolekularen Wasserstoffverschiebungen und an intramolekularen Übertragungen von Methylgruppen beteiligt. Vitamin B₁₂ ist so in die Methionin-Synthese (eng gekoppelt mit der Synthese von Nukleinsäuren) und über die Umwandlung von Propionsäure in Bernsteinsäure auch in den Lipidstoffwechsel eingeschaltet.

Vitamin B₁₂ ist an der Methylierung des Myelinbasisproteins, einem Bestandteil der Myelinscheiden des Nervensystems, beteiligt. Durch die Methylierung wird die Lipophilie des Myelinbasisproteins erhöht, was eine verstärkte Einbindung in die Myelinscheiden begünstigt.

Kombinationen von Vitamin B₁, B₆ und B₁₂

Die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ haben für den Stoffwechsel des Nervensystems einzeln, aber auch durch biochemische Verknüpfungen untereinander, eine besondere Bedeutung, die ihre kombinierte Anwendung rechtfertigt.

Tierexperimentell wurde gezeigt, dass diese Vitamin-B-Kombination Regenerationsprozesse an geschädigten Nervenfasern beschleunigt, was schließlich zu einer schnelleren Wiederherstellung der Funktion und der Muskelnervation führt. Im Modell des experimentell-induzierten Diabetes an der Ratte konnte durch B-Vitamine die charakteristische Nervenschädigung verhindert bzw. abgeschwächt werden, so dass einer Verschlechterung der funktionellen Eigenschaften entgegengewirkt werden konnte.

Die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ haben in mehreren Schmerzmodellen an der Ratte eine antinozeptive Wirkung gezeigt, wobei die Wirkung der Kombination über die der Einzelvitamine hinausgeht. Weiterhin haben elektrophysiologische Experimente ergeben, dass als Mechanismen der klinisch beobachteten Analgesie ein direkter Einfluss der Vitamine auf nozizeptive Verarbeitungswege im Rückenmark oder im Thalamus in Frage kommen könnten. Bei Dosierungen der B-Vitamine, die selbst keine antinozeptive Wirkung mehr auslösen, kann die Wirkung von Analgetika/NSAR (z. B. Paracetamol, Diclofenac) deutlich potenziert werden. Diese pharmakologischen Eigenschaften der Mischung aus Vitamin B₁, B₆ und B₁₂ finden ihre Entsprechung in den Ergebnissen aus klinischen Doppelblindprüfungen, die die Wirksamkeit der B-Vitamine bei Erkrankungen im Bereich des Nervensystems belegen.

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: Thiamincarbonensäure, 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 abhängt.

Cobalamin (Vitamin B₁₂)

Die Resorption von Vitamin B₁₂ aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt über 2 Mechanismen:

- Durch die Magensäure wird das mit der Nahrung aufgenommene Vitamin B₁₂ freigesetzt und unmittelbar an den Intrinsicfaktor zum eigentlichen Vitamin B₁₂-Intrinsicfaktor-Komplex gebunden.
- Unabhängig vom Intrinsicfaktor kann Vitamin B₁₂ durch einen unspezifischen Mechanismus (wahrscheinlich Diffusion) passiv in den Blutstrom gelangen.

Nach Untersuchungen an gesunden Personen werden von oral verabreichtem Vitamin B₁₂ maximal 1,5 µg mit Hilfe des Intrinsicfaktors resorbiert. Mit steigender oraler Dosis kommt es zu einer Sättigung der Intrinsicfaktor-abhängigen Aufnahme und zum Anstieg der diffusionsbedingten Vitamin B₁₂-Resorption.

Cobalamin ist im Plasma zu etwa 90 % an Proteine (Transcobalamine) gebunden. Die

Hauptmenge des nicht im Plasma zirkulierenden Vitamin B₁₂ wird in der Leber gespeichert.

Vitamin B₁₂ wird überwiegend über die Galle ausgeschieden und größtenteils wieder über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. Wird die Speicherkapazität des Körpers durch hochdosierte, insbesondere parenterale Gabe überschritten, wird der nicht retinierte Anteil im Urin ausgeschieden.

Durch die gemeinsame Verabreichung von Vitamin B₁, B₆ und B₁₂ ist keine negative Beeinflussung der Pharmakokinetik der Einzelvitamine zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien zur chronischen Toxizität mit Vitamin B₁ und B₁₂ ergaben keine toxischen Befunde, die auf die Therapie zurückzuführen waren. Für Vitamin B₆ trat bei Hund und Ratte keine chronische Toxizität in einer Dosierung von 20 bis 25 mg/kg pro Tag auf. Vitamin B₆ in hoher Dosierung und über einen langen Zeitraum verabreicht, führte bei Hunden und Ratten zu Neuropathien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumcyanid, Natriumhydroxid-Lösung (4 %), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die Anwendung von Neurobion, Injektionslösung, zusammen mit anderen Medikamenten in einer „Mischspritze“ oder Infusion wird nicht empfohlen.

Vitamin B₁ wird durch Sulfid-haltige Infusionslösungen vollständig abgebaut.

Andere Vitamine, insbesondere Cyanocobalamin, können in Anwesenheit von Vitamin B₁ Abbauprodukten inaktiviert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C bis +8 °C).

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Röhrglas-Ampulle

Originalpackung mit 3 Ampullen zu je 3 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Spritzen und Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Spritzen und Nadeln

müssen sofort nach der Anwendung entsorgt werden.

Gebrauchte Spritzen und Nadeln dürfen nicht in den Abfall oder die Toilette geworfen werden, sondern sie müssen in einem besonderen durchstichsicheren Behälter entsorgt werden.

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

Zul.-Nr.: 6394358.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.06.2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt