ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neurobion – Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle à 3 ml Lösung enthält:

Thiaminhydrochlorid (Vitamin B ₁)	100 mg
Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B ₆)	100 mg
Cyanocobalamin (Vitamin B ₁₂)	1 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Natriumhydroxid (entspricht 1,68 mg Natrium pro Ampulle) und Kaliumcyanid (entspricht 0,06 mg Kalium pro Ampulle).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Rote, klare Lösung.
pH-Wert: 3,7 – 4,2

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologische Systemerkrankungen, die auf einem schweren Vitamin-B₁, B₆ und B₁₂-Mangel beruhen, der durch eine orale Therapie nicht behoben werden kann.
Neurobion – Ampullen werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In schweren (akuten) Fällen: Täglich 1 Ampulle bis zum Abklingen der Akutsymptomatik.

Nach Besserung des Beschwerdebildes: 1 – 3 mal wöchentlich 1 Ampulle.

Zur Unterstützung oder Fortsetzung einer begonnenen Injektionstherapie, sowie zur Rezidivprophylaxe werden Neurobion forte - Dragees empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Neurobion – Ampullen dürfen wegen des hohen Wirkstoffgehalts bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, siehe Abschnitt 4.3.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Neurobion - Ampullen werden intramuskulär (tief intraglutäal) injiziert.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Neurobion – Ampullen dürfen wegen des hohen Wirkstoffgehalts bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine intravenöse Injektion von Neurobion - Ampullen ist zu vermeiden.

Die Diagnose einer funikulären Myelose, einer durch Folsäuremangel bedingten megaloblastischen Anämie oder einer perniziösen Anämie kann durch kurzfristige parenterale Vitamin-B₁₂ Zufuhr vorübergehend erschwert werden.

Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Parästhesien) ist die Dosierung zu überprüfen und das Arzneimittel ggf. abzusetzen. Neuropathien wurden bei langfristiger Gabe (über 6-12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B₆ sowie bei kurzfristiger Gabe (über 2 Monate) von Dosen über 1 g Vitamin B₆ pro Tag beobachtet.

Die Patienten sollen angewiesen werden die Behandlung abubrechen und einen Arzt aufzusuchen, wenn neue Symptome auftreten (insbesondere nach längerer Behandlungsdauer).

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

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

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.
- 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 Wirkung von Vitamin B₆ verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur unzureichende Tierstudien bezüglich der Beeinflussung der Schwangerschaft, der embryofoetalen und der prä- und postnatalen Entwicklung vor. Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eine Anwendung in der Schwangerschaft wird daher nicht empfohlen.

Stillzeit

Die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ gehen in die Muttermilch über. Hohe Konzentrationen von Vitamin B₆ (d.h. über 600 mg täglich) können die Milchbildung hemmen. Tierexperimentelle Daten zum Ausmaß der Milchsekretion liegen nicht vor. Eine Anwendung in der Stillzeit wird nicht empfohlen. Daher soll nach Abwägung der Vorteile des Stillens für den Säugling und dem Therapienutzen der Frau entschieden werden, ob entweder das Stillen oder die Therapie mit Neurobion -Ampullen eingestellt wird.

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

Neurobion – Ampullen 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, und Anaphylaxie.

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 Vitaminanwendung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Nicht bekannt: Nach hochdosierter parenteraler Anwendung von Vitamin B₁₂ wurden Ekzeme und akneiforme Hautausschläge beobachtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Reaktionen am Verabreichungsort, wie z.B. Schmerzen an der Injektionsstelle.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Nicht bekannt: Chromaturie („rötlicher Urin“, trat während der ersten Stunden nach Anwendung 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

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosis soll das Arzneimittel abgesetzt und klinisch angezeigte Maßnahmen eingeleitet werden.

Vitamin B₁:

Thiamin besitzt eine große therapeutische Breite. Sehr hohe 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 Gabe (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 Gabe 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 wurden Ekzeme und akneiforme Hautausschläge beobachtet.

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 essentielle Nahrungsbestandteile dar, die vom Organismus nicht selbst synthetisiert werden können.

Thiamin (Vitamin B₁):

Thiaminpyrophosphat ist die wirksame Form von Vitamin B₁ und dient als Coenzym für eine Mehrzahl 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 adequate 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 essentielle Rolle; speziell im enzymatisch-kontrollierten Neurotransmitterstoffwechsel. Als ein Katalyst des ersten Biosyntheseschritts von Sphingosin spielt Pyridoxalphosphat eine Schlüsselrolle im Sphingolipidstoffwechsel. Sphingolipide sind essentielle Bestandteile der Myelinscheide der Nervenzellen.

Cobalamin (Vitamin B₁₂):

Vitamin B₁₂ in seiner aktiven Form (5-Deoxyadenosylcobalamin 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 von Vitamin 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 Muskelinnervation. 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):

Die biologische Halbwertszeit von Thiamin im menschlichen Körper beträgt zwischen 9,5 und 18,5 Tagen, mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 4 Stunden.

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.

Pyridoxin (Vitamin B₆):

Vitamin B₆ wird hauptsächlich in der Leber phosphoryliert, hierbei entsteht die biologische 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, die Ausscheidung im Harn beträgt 1,7 bis 3,6 mg pro Tag.

Cobalamin (Vitamin B₁₂):

Oral verabreichtes Vitamin B₁₂ hat eine geringe Absorptionsrate, welche nach bariatrischer Operation, bei älteren Patienten, bei Dialyse Patienten und Patienten mit anderen Arten von Malabsorption weiter verringert werden kann. Neben der gesättigten aktiven Aufnahme von oralem Vitamin B₁₂, mit einer

maximalen täglichen Aufnahme von ca. 1,5 µg, kann Vitamin B₁₂ auch über passive Diffusion aufgenommen werden. Der Anteil, der über passive Diffusion aufgenommen wird, beträgt nur ungefähr 1-2 % der eingenommenen Menge. Dies kann bei Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben oder beeinträchtigte gastrointestinale Aufnahme aufgrund von anderen Krankheiten haben, weiter verringert werden. Bei solchen Patienten kann eine parenterale Administration angebracht sein.

Ungefähr 90 % des Cobalamins im Plasma ist an Proteine (Transcobalamine) gebunden. Vitamin B₁₂, das nicht im Plasma zirkuliert, wird hauptsächlich in der Leber gespeichert, der Tagesbedarf liegt bei 1 µg. Die turnover rate beträgt 2,5 µg Vitamin B₁₂ pro Tag oder 0,05 % der gespeicherten Menge. Vitamin B₁₂ wird hauptsächlich in die Galle sezerniert und der größte Teil im enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. Wird die Speicherkapazität des Körpers durch hochdosierte, insbesondere parenterale Gabe überschritten, so wird der nicht retinierte Anteil im 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 oder teratogene Eigenschaften der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂.

Chronische Toxizität: Beim Tier bewirken sehr hohe Dosen von Vitamin B₁ Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf. Die orale Verabreichung von 150 – 200 mg Vitamin B₆ pro 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 Potenzial: Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B₁ und Vitamin B₆ nicht zu erwarten.

Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potenzial von Vitamin B₁ und Vitamin B₆ liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität: Thiamin wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen in Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin B₁-Konzentrationen. Es liegen keine systematischen Untersuchungen mit Vitamin B₁ in Dosierungen oberhalb des angegebenen Tagesbedarfs zur Embryonal- und Fetalentwicklung des Menschen vor.

Vitamin B₆ ist im Tierversuch unzureichend geprüft. In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial. Bei männlichen Ratten führte die Gabe von sehr hohen Dosen von Vitamin B₆ zu Spermatogeneseschäden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Kaliumcyanid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die Anwendung von Neurobion - Ampullen zusammen mit anderen Arzneimitteln in einer "Mischspritze" wird nicht empfohlen.

Vitamin B₁ wird durch Sulfid-haltige Lösungen vollständig abgebaut.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nur zur Einmalentnahme, Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen (Typ I), 3 ml

Packungsgrößen: 3 x 3 ml, Bündelpackung 5 x 3 x 3 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie Spritzen und Nadeln nur einmal. Entsorgen Sie Spritzen und Nadeln unmittelbar nach dem Gebrauch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

P&G Health Germany GmbH
65824 Schwalbach am Taunus
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 11.892

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Mai 1962

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

01 / 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.