

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Neurobion® N forte  
100 mg/100 mg  
überzogene Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 überzogene Tablette enthält:

Thiamindisulfid entsprechend Thiamin (Vitamin B <sub>1</sub> )	100 mg 94,30 mg
Pyridoxinhydrochlorid entsprechend Pyridoxin (Vitamin B <sub>6</sub> )	100 mg 82,27 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
Eine überzogene Tablette enthält 152,7 mg  
Sucrose (Zucker) und 164,7 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Überzogene Tabletten

Runde, weißliche überzogene Tabletten.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub>.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung  
**Erwachsene**

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

***Kinder und Jugendliche***

Neurobion® N forte darf wegen des hohen Wirkstoffgehalts von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

**Art der Anwendung**

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

**Dauer der Anwendung**

Nach Ablauf von spätestens 4 Wochen sollte der behandelnde Arzt entscheiden, ob die Gabe von Vitamin B<sub>6</sub> und Vitamin B<sub>1</sub> in der hier vorliegenden hohen Konzentration weiter indiziert ist. Gegebenenfalls sollte auf ein Präparat mit niedrigerer Wirkstoffstärke umgestellt werden, um das mit Vitamin B<sub>6</sub> assoziierte Neuropathierisiko zu senken.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Parästhesien) ist die Dosierung zu überprüfen und Neurobion® N forte ggf. abzusetzen. Vitamin B<sub>6</sub> kann schon in Tagesdosen ab 50 mg über längere Zeit (Monate bis Jahre) Neuropathien hervorrufen.

Die regelmäßige Kontrolle durch den behandelnden Arzt bei Tagesdosen ab 50 mg über sechs Monate wird empfohlen.

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.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Therapeutische Dosen von Vitamin B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub> 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft**

Ausreichende Studiendaten an Schwangeren, die mit hohen Dosen Vitamin B<sub>1</sub> bzw. B<sub>6</sub> behandelt wurden, liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien mit Vitamin B<sub>1</sub> ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Unter Vitamin B<sub>6</sub> Mangel wurde Reproduktionstoxizität und andererseits nach Gabe hoher Dosen Neurotoxizität beobachtet (s. Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft beträgt die empfohlene tägliche gesamt Vitamin B<sub>1</sub>-Zufuhr 1,2 mg/Tag (2. Trimester) bzw. 1,3 mg/Tag (3. Trimester) und für Vitamin B<sub>6</sub> 1,9 mg/Tag. Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub> gehen in die Plazenta über.

Eine Anwendung von Neurobion® N forte während der Schwangerschaft sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

**Stillzeit**

Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub> werden in die Muttermilch ausgeschieden. Während der Stillzeit beträgt für die Mutter die empfohlene täg-

liche Gesamtzufuhr von Vitamin B<sub>1</sub> 1,4 mg/Tag und Vitamin B<sub>6</sub> 2 mg/Tag.

Hohe Dosen von Vitamin B<sub>6</sub> können die Milchproduktion hemmen.

Eine Anwendung von Neurobion® N forte während der Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

**Fertilität**

Ausreichende Studiendaten am Menschen liegen nicht vor.

Tierexperimentelle Studien unter Vitamin B<sub>1</sub> Mangel und nach Einnahme hoher, über einen längeren Zeitraum verabreichten Vitamin B<sub>6</sub> Dosen einen negativen Einfluss auf die Fertilität (s. Abschnitt 5.3).

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

Neurobion® N forte hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100), selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Erkrankungen des Immunsystems**

**Sehr selten:** Überempfindlichkeitsreaktionen (Schweißausbrüche, Tachykardie, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria) nach oraler Thiamin-Gabe.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

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

**Erkrankungen des Nervensystems:**

**Nicht bekannt:** Neurotoxische Wirkungen, wie z. B. periphere sensorische Neuropathien bei längerfristiger Überdosierung von Vitamin B<sub>6</sub> (für weitere Informationen s. Abschnitt 4.9 Überdosierung).

**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 B<sub>6</sub> (länger als 2 Monate über 1 g pro Tag) können neurotoxische Wirkungen auf-

# Neurobion® N forte

treten. Diese Menge entspricht 10 Tabletten pro Tag. Die langfristige Einnahme (mehr als 6–12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B<sub>6</sub> kann periphere sensorische Neuropathien hervorrufen (s. Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

## Symptome einer Überdosierung

### Vitamin B<sub>1</sub>

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

### Vitamin B<sub>6</sub>

Das toxische Potential von Vitamin B<sub>6</sub> ist als sehr gering anzusehen. Aber auch Dosen von 50 mg Vitamin B<sub>6</sub> pro Tag können über längere Zeit (Monate bis Jahre) neurotoxisch im Sinne einer Neuropathie wirken. Bei kontinuierlicher Anwendung von Vitamin B<sub>6</sub> über 2 Monate hinaus, in Dosen über 1 g pro Tag, können neurotoxische Nebenwirkungen auftreten. Bei Menschen, die mehr als 2 g Vitamin B<sub>6</sub> täglich eingenommen haben, sind folgende Symptome beobachtet worden: Neuropathien mit Ataxie, Sensibilitätsstörungen, zerebrale Konvulsionen mit Änderungen des EEG, hypochrome Anämie und seborrhoische Dermatitis.

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

## Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Wenn akut Dosen von Vitamin B<sub>6</sub> 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 B<sub>1</sub> in Kombination mit Vitamin B<sub>6</sub>, ATC-Code: A11DB

Neurobion® N forte enthält die Vitamine B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub>, 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 B<sub>1</sub>)

Vitamin B<sub>1</sub> 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. Auf-

grund 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 B<sub>6</sub>)

Vitamin B<sub>6</sub> 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 Stoffwechselfvorgängen (z. B. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, gamma-Aminobuttersäure, alpha-Ketoglutarat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Vitamin B<sub>6</sub> greift an vier verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des roten Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B<sub>6</sub> die alpha-Amino-beta-ketoadipinsäurebildung. Ferner bestehen direkte biochemische Verknüpfungen mit anderen Vitaminen der B-Gruppe.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>)

Für oral zugeführtes Vitamin B<sub>1</sub> 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 B<sub>6</sub>)

Vitamin B<sub>6</sub> (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 B<sub>6</sub> geht in den Liquor cerebrosus über, erscheint in der Muttermilch und ist plazentagängig. Das Haupterscheinungsprodukt ist die 4-Pyri-

doxinsäure, deren Menge von der aufgenommenen Vitamin-B<sub>6</sub>-Dosis abhängig ist.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität von Vitamin B<sub>1</sub> und Vitamin B<sub>6</sub> sowie subchronische und chronische Toxizität von Vitamin B<sub>1</sub>

siehe Abschnitt 4.9 sowie für Thiamin zusätzlich Abschnitt 4.8.

#### Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität für Vitamin B<sub>6</sub>

Die orale Verabreichung von 150–200 mg Vitamin B<sub>6</sub> (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-B<sub>6</sub>-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B<sub>1</sub> und Vitamin B<sub>6</sub> nicht zu erwarten. Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B<sub>1</sub> und Vitamin B<sub>6</sub> liegen nicht vor.

#### Reproduktionstoxikologie

##### Vitamin B<sub>1</sub>

Tierexperimentelle Daten an Ratten zeigten bei Vitamin B<sub>1</sub> Zufuhr keine Reproduktionstoxizität.

Unter Vitamin B<sub>1</sub> Mangel war die Fertilität weiblicher Ratten erniedrigt. Bei Ratten, die während der Trächtigkeit einen Vitamin B<sub>1</sub> Mangel aufwiesen, war das Wachstum und die Lebensfähigkeit der Föten vermindert und es wurden Fälle von Exenzephalie beobachtet. Die Rate von spontanen Aborten war erhöht.

##### Vitamin B<sub>6</sub>

Tierexperimentelle Daten an der Ratte zeigten unter Vitamin B<sub>6</sub> Mangel teratogene Effekte und in hohen Dosierungen Neurotoxizität.

Studien an männlichen Ratten zeigten nach hohen Dosen, die über einen längeren Zeitraum verabreicht wurden, Beeinträchtigungen in der Spermatogenese sowie verringerte Hoden- und Nebenhodengewichte.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Sacrose, Talkum, Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Montanglycolwachs, Methylcellulose, leichtes Magnesiumoxid, basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.), Glycerol 85 %, Povidon (K 25), Calciumcarbonat, hochdisperses Siliciumdioxid, weißer Ton, Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

**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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

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

**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**

6060195.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

15.02.2005

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2022

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt