

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Neurobion 100 mg – 100 mg – 1 mg / 3 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de solution injectable (3 ml) de Neurobion contient 100 mg de chlorhydrate de thiamine (vitamine B₁), 100 mg de chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B₆) et 1 mg de cyanocobalamine (vitamine B₁₂).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes de carences en vitamines B₁, B₆ et B₁₂, si ces symptômes ne peuvent être supprimés par des mesures diététiques.

NEUROBION est indiqué chez les adultes et adolescents à partir de 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Selon l'intensité des symptômes de carence, 2 à 3 ampoules par semaine ou 1 ampoule par jour seront administrées jusqu'à restauration complète des réserves corporelles.

La dose journalière recommandée (c'est-à-dire la dose équilibrant la réserve corporelle) est de 1,4-1,8 mg de vitamine B₁; 1,6-3,6 mg de vitamine B₆ et 5-7,5 µg de vitamine B₁₂.

En cas de troubles de la résorption tels qu'une anémie pernicieuse, l'administration parentérale régulière de 100 µg de vit. B₁₂ (toutes les 2 à 4 semaines) sera nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de NEUROBION chez les enfants âgés de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible à partir d'études cliniques.

Mode d'administration

Neurobion solution injectable s'administre exclusivement par voie intramusculaire (injection profonde dans le muscle fessier).

La durée du traitement est déterminée par le médecin.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Neurobion ne peut être administré simultanément avec la L-dopa (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'une administration prolongée de doses supérieures à 1 g de vitamine B₆ par jour, des troubles de la sensibilité peuvent se présenter.

La vitamine B₁₂ présente dans Neurobion, peut masquer une anémie pernicieuse. Par conséquent, en cas d'anémie il faut d'abord poser un diagnostic précis avant l'administration de Neurobion.

En cas de prise à long terme (6 à 12 mois) d'une dose quotidienne moyenne supérieure à 50 mg de vitamine B₆, des cas de neuropathie ont été décrits dans la littérature. Il est donc recommandé d'appliquer une surveillance régulière en cas de prise à long terme. Il faut conseiller aux patients d'arrêter le traitement et de consulter un médecin s'ils présentent de nouveaux symptômes (surtout après la prise prolongée du produit).

Lors d'une brusque interruption d'une thérapie par pyridoxine (à partir de doses journalières de 200 mg), des symptômes de sevrage peuvent se présenter.

Ne pas réutiliser les seringues et les aiguilles

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par ampoule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de NEUROBION chez les enfants âgés de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible à partir d'études cliniques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L-dopa : l'effet de la L-dopa peut diminuer en cas d'administration concomitante de vitamine B₆.

Antagonistes de la pyridoxine, par exemple l'isoniazide (INH), la cyclosérine, la pénicillamine, l'hydralazine : l'efficacité de la vitamine B₆ (pyridoxine) peut diminuer.

Diurétiques de l'anse, par exemple le furosémide : en cas d'utilisation à long terme, l'élimination de la thiamine peut être accélérée suite à une réduction de la résorption tubulaire, et les taux sanguins de thiamine peuvent donc diminuer.

L'utilisation prolongée de produits réduisant la quantité d'acide gastrique peut conduire à une carence en Vitamine B₁₂.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Ce produit ne doit être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement que si les bénéfices

potentiels l'emportent sur les risques, après évaluation par un médecin. Grossesse
Aucun risque n'a été établi en cas d'utilisation de la posologie recommandée de Neurobion 100 mg – 100 mg – 1 mg/3 ml solution injectable pendant la grossesse.

Allaitement

Les vitamines B₁, B₆ et B₁₂ sont excrétées dans le lait maternel, mais aucun risque de surdosage n'est connu chez le nourrisson. Dans certains cas individuels, l'administration de doses élevées de vitamine B₆, c.-à-d. de doses supérieures à 600 mg par jour, peut inhiber la production de lait maternel.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Neurobion n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les termes de fréquence utilisés ci-dessous sont définis de la manière suivante :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100, < 1/10
Peu fréquent	≥ 1/1 000, < 1/100
Rare	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Très rare	< 1/10 000, y compris cas isolés
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Affections du système immunitaire:

Fréquence indéterminée : Réactions allergiques se manifestant par des symptômes tels que sueurs, tachycardie et réactions cutanées, telles que des démangeaisons et une urticaire.
Très rare : Choc anaphylactique.

Affections gastro-intestinales:

Fréquence indéterminée : Plaintes gastro-intestinales, p. ex. nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquence indéterminée : des cas individuels d'acné et d'eczéma ont été rapportés après l'administration de doses parentérales élevées de vitamine B₁₂.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquence indéterminée : réactions au site d'injection, comme la douleur au site d'injection.

Affections du rein et des voies urinaires :

Fréquence indéterminée : Chromaturie (« coloration rouge de l'urine » apparaît durant les 8 premières heures après l'administration et disparaît habituellement dans les 48 heures).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be - Division Vigilance –Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Les vitamines B₁, B₆ et B₁₂ ont une large fenêtre thérapeutique. A la posologie recommandée, on ne connaît aucun symptôme de surdosage. En cas d'administration de doses extrêmement élevées, les effets indésirables suivants sont possibles : neuropathie périphérique, tachycardie et troubles du rythme cardiaque. Ces effets sont réversibles après l'arrêt du traitement.

En cas de surdosage persistant de vitamine B₆, c.-à-d. en cas d'administration d'une dose supérieure à 1 g par jour pendant plus de 2 mois, des effets neurotoxiques peuvent survenir.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Système digestif et métabolisme, vitamines, vitamine B₁ en association avec la vitamine B₆ et la vitamine B₁₂, Code ATC : A11DB.

Neurobion est une association de 3 vitamines neurotropes essentielles (B₁, B₆ et B₁₂) hautement dosées. Les vitamines B₁, B₆ et B₁₂ sont particulièrement importantes pour le métabolisme du système nerveux périphérique et central. Leur effet sur la régénération nerveuse a été démontré au cours de différentes études ayant utilisé ces vitamines, séparément ou en association.

Neurobion contient les vitamines B₁, B₆ et B₁₂, qui agissent en tant que coenzymes et qui sont donc essentielles pour le métabolisme. Leur rôle au niveau du métabolisme des neurones périphériques et centraux et des cellules apparentées implique le maintien des propriétés structurelles et fonctionnelles du système nerveux.

Thiamine (vitamine B₁)

Le pyrophosphate de thiamine, la forme active de la vitamine B₁, agit en tant que coenzyme pour un certain nombre d'enzymes (p. ex. pyruvate déshydrogénase et transcétolase). La vitamine B₁ intervient principalement dans le métabolisme des glucides, mais elle joue aussi un rôle dans la synthèse des lipides et des acides aminés. L'énergie des neurones provient exclusivement de l'oxydation enzymatique et de la décarboxylation du glucose ; un apport suffisant en vitamine B₁ est donc crucial. La thiamine intervient également dans la conduction de l'influx nerveux. Les résultats des études expérimentales indiquent également qu'elle exerce un effet analgésique.

Pyridoxine (vitamine B₆)

Le phosphate de pyridoxal, la forme biologique active de la pyridoxine, est la coenzyme déterminante du métabolisme des acides aminés. Il intervient dans la formation des amines physiologiques actives (p. ex. sérotonine, histamine, adrénaline) par l'intermédiaire de processus de décarboxylation ainsi que dans des processus anaboliques et cataboliques, par transamination.

Le phosphate de pyridoxal joue un rôle essentiel au niveau du système nerveux, surtout dans le métabolisme des neurotransmetteurs contrôlé par les enzymes. Le phosphate de pyridoxal occupe également une position clé dans le métabolisme des sphingolipides, en tant que catalyseur des premières étapes de leur biosynthèse. Les sphingolipides sont des composants essentiels de la gaine de myéline des neurones. Des modèles animaux expérimentaux ont démontré que la vitamine B₆ exerce un effet analgésique.

Cobalamine (vitamine B₁₂)

La vitamine B₁₂ est constituée des formes actives (5-déoxyadénylcobalamine et méthylcobalamine) intervenant dans le remplacement intramoléculaire d'hydrogène, catalysé de manière enzymatique, et dans les transferts intramoléculaires de groupes méthyles. La vitamine B₁₂ joue également un rôle dans la synthèse de la méthionine (étroitement couplée à la synthèse des acides nucléiques) ainsi que dans le métabolisme lipidique, par la transformation d'acide propionique en acide succinique.

La vitamine B₁₂ intervient dans la méthylation de la protéine de base de la myéline, un composant de la gaine de myéline du système nerveux. La méthylation renforce les propriétés lipophiles de la protéine de base de la myéline, ce qui facilite son incorporation dans la gaine de myéline.

Associations des vitamines B₁, B₆ et B₁₂

Séparément, mais aussi lorsqu'elles sont combinées, en raison des liaisons biochimiques, les vitamines B₁, B₆ et B₁₂ sont particulièrement importantes pour le métabolisme du système nerveux, ce qui justifie leur utilisation combinée. Les études expérimentales réalisées chez l'animal ont démontré que cette association de vitamines B accélère les processus régénératifs au niveau des fibres nerveuses endommagées, ce qui permet un meilleur rétablissement de leur fonction et de l'innervation musculaire. Dans le modèle de diabète expérimental chez le rat, l'administration de vitamines du groupe B empêchait ou diminuait l'atteinte typique des neurones, ce qui permettait de contrecarrer le déclin des propriétés fonctionnelles.

Dans les différents modèles de douleur chez le rat, les vitamines B₁, B₆ et B₁₂ ont exercé un effet anti-nociceptif, l'efficacité de l'association étant plus élevée que celle des vitamines individuelles. De plus, les expériences d'électrophysiologie ont révélé que les effets directs des vitamines sur les processus nociceptifs dans la moelle épinière ou le thalamus pourraient constituer le mécanisme expliquant l'analgésie cliniquement constatée. Les dosages des vitamines du groupe B qui ne sont plus en mesure de produire les effets anti-nociceptifs, peuvent clairement renforcer l'effet des analgésiques/antirhumatismeaux non stéroïdiens (ARNS) (p. ex. paracétamol, diclofénac).

Ces propriétés pharmacologiques de l'association des vitamines B₁, B₆ et B₁₂ reflètent les résultats obtenus au cours des études cliniques réalisées en double aveugle qui ont établi l'efficacité des vitamines du groupe B dans le traitement des affections du système nerveux.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En cas d'administration combinée de vitamine B₁, B₆ et B₁₂, on ne s'attend à aucun effet négatif sur la pharmacocinétique des vitamines individuelles.

Thiamine (vitamine B₁)

En cas d'administration orale de vitamine B₁, on s'attend à un double mécanisme de transport dose-dépendant, à savoir une absorption active aux concentrations de maximum 2 µmol et une diffusion passive aux concentrations supérieures à 2 µmol. Selon des études ayant utilisé de la thiamine marquée, l'absorption est la plus élevée au niveau de la lumière duodénale et est plus faible au niveau des segments supérieur et moyen de l'intestin grêle. L'absorption est

presque nulle au niveau de l'estomac et des segments distaux de l'intestin grêle. La thiamine produite par la flore du côlon n'est pas absorbée. L'absorption de thiamine a lieu dans les cellules épithéliales, après phosphorylation ; on présume que le passage à travers la paroi intestinale s'effectue par un mécanisme de transport.

Après son absorption par la muqueuse intestinale, la thiamine est transportée vers le foie en empruntant la circulation portale. Dans le foie, la thiamine est phosphorylée en pyrophosphate de thiamine (PPT) et en triphosphate de thiamine (TPT) grâce à la thiamine kinase.

La thiamine est excrétée avec une demi-vie de 1,0 heure pour la phase bêta. Les principaux produits d'excrétion sont : acide thiamine-carbonique, pyramine, thiamine et un certain nombre de métabolites qui ne sont pas encore identifiés (excrétion rénale). Plus la prise de thiamine augmente, plus la quantité de thiamine inchangée excrétée par voie rénale en 4 à 6 heures sera élevée.

Pyridoxine (vitamine B₆)

La vitamine B₆ (pyridoxine, pyridoxal et pyridoxamine) est rapidement absorbée, principalement au niveau de la partie supérieure du système gastro-intestinal, puis transportée vers les organes et les tissus. Les vitamines se lient à l'albumine. Environ 80 % du phosphate de pyridoxal se lie aux protéines. La vitamine B₆ passe dans le liquide céphalorachidien, est excrétée dans le lait maternel et traverse la barrière placentaire. Le principal produit d'excrétion est l'acide 4-pyridoxique. Sa quantité dépend de la dose de vitamine B₆ absorbée.

Cyanocobalamine (vitamine B₁₂)

L'absorption de la vitamine B₁₂ s'effectue au niveau gastro-intestinal, selon 2 mécanismes :

- La vitamine B₁₂ ingérée avec les aliments est libérée par l'acide gastrique et se lie immédiatement au facteur intrinsèque pour former le complexe vitamine B₁₂-facteur intrinsèque.
- Sans l'intervention du facteur intrinsèque, la vitamine B₁₂ peut atteindre passivement la circulation sanguine, grâce à un mécanisme aspécifique (probablement par diffusion).

Selon des études réalisées chez des sujets sains, la dose orale maximale de vitamine B₁₂ absorbée à l'aide du facteur intrinsèque est de 1,5 µg. Si la dose orale augmente, un point de saturation est atteint au niveau de l'absorption dépendante du facteur intrinsèque et l'absorption par diffusion de la vitamine B₁₂ augmente.

Environ 90 % de la cobalamine présente dans le plasma se lie aux protéines (transcobalamines). La quantité la plus élevée de vitamine B₁₂ non présente dans la circulation plasmatique est stockée dans le foie.

La vitamine B₁₂ est principalement excrétée par voie biliaire, la majeure partie étant réabsorbée par circulation entéro-hépatique. Si la capacité de stockage de l'organisme est dépassée suite à l'administration d'une dose élevée et particulièrement en cas d'administration parentérale, la fraction non stockée sera excrétée par voie urinaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

La littérature disponible à ce sujet ne mentionne aucun élément établissant que les vitamines B₁, B₆ et B₁₂ présentent des propriétés carcinogènes, mutagènes ou tératogènes.

Aucune toxicité liée au traitement n'a été observée au cours des études de toxicité réalisées en administration répétée avec les vitamines B₁ et B₁₂.

Avec la vitamine B₆, aucune toxicité chronique n'a été observée chez le chien et le rat, à des doses de 20 et 25 mg/kg par jour.

Après l'administration de doses élevées et une administration à long terme, la vitamine B₆ a induit des neuropathies chez le chien et le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cyanure de potassium
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Il est déconseillé d'utiliser Neurobion solution injectable simultanément avec d'autres médicaments dans une « injection mixte » ou en perfusion.
La vitamine B₁ est complètement dégradée par les solutions pour perfusion contenant des sulfites.
D'autres vitamines, notamment la cyanocobalamine, peuvent être inactivées en présence des produits de dégradation de la vitamine B₁.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de 3 ml : boîte de 6 ampoules pour administration intramusculaire.

6.6 Précautions particulières d'élimination

.

Les seringues et les aiguilles doivent être jetées immédiatement après usage. Les seringues et aiguilles usagées ne doivent pas être jetées dans les poubelles ménagères ou les toilettes, mais dans une boîte spéciale pour aiguilles.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

P&G Health Belgium BV/SRL
Temselaan 100
1853 Strombeek-Bever

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE082056

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/09/1962
Date de dernier renouvellement : 18/09/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2024
Date d'approbation: 09/2024