

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neurobion 100 mg – 100 mg – 1 mg / 3 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul oplossing voor injectie (3 ml) van Neurobion bevat 100 mg thiaminehydrochloride (vitamine B₁), 100 mg pyridoxinehydrochloride (vitamine B₆) en 1 mg cyanocobalamine (vitamine B₁₂).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van vitamine B₁-, B₆- en B₁₂-deficiëntieverschijnselen, in zoverre deze niet door dieetmaatregelen kunnen verholpen worden.

NEUROBION is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten vanaf 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Afhankelijk van de graad van de deficiëntieverschijnselen worden 2-3 ampullen per week tot 1 ampul per dag toegediend en dit tot volledige aanvulling van de lichaamsreserves.

De aanbevolen dagelijkse dosis (dosis die de lichaamsreserve in evenwicht houdt) is 1,4-1,8mg vitamine B₁; 1,6-3,6 mg vitamine B₆ en 5-7,5 µg vitamine B₁₂.

Bij resorptiestoornissen, zoals bv. pernicieuze anemie, moet regelmatig (om de 2-4 weken) 100 µg vitamine B₁₂ parenteraal worden toegediend.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van NEUROBION bij kinderen tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische studies.

Wijze van toediening

Neurobion oplossing voor injectie wordt uitsluitend intramusculair (diep intragluteaal) toegediend.

De duur van de behandeling wordt bepaald door de arts.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Neurobion mag niet gelijktijdig met L-dopa worden toegediend (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij langdurige toediening van meer dan 1 g vitamine B₆ per dag kunnen sensibiliteitsstoringen optreden.

Door het vitamine B₁₂ in Neurobion kan een pernicieuze anemie gemaskeerd worden. Daarvoor dient bij anemie eerst een exacte diagnose gesteld te worden alvorens Neurobion toe te dienen.

In de literatuur worden neuropathieën beschreven bij lange termijn inname (6-12 maanden) van meer dan 50 mg gemiddelde dagelijkse dosis vitamine B₆. Daarom wordt bij lange termijn inname regelmatige monitoring aanbevolen.

Bij het plots onderbreken van een pyridoxinetherapie (vanaf dosissen van 200 mg per dag) kunnen onthoudingsverschijnselen optreden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van NEUROBION bij kinderen tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische studies.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

L-dopa: het effect van L-dopa kan verminderen wanneer vitamine B₆ tegelijkertijd wordt toegediend.

Pyridoxine-antagonisten, bijvoorbeeld isoniazide (INH), cycloserine, penicillamine, hydralazine: de doeltreffendheid van vitamine B₆ (pyridoxine) kan dalen.

Lisdiuretica, bijvoorbeeld furosemide: bij lange termijn gebruik, door verminderde tubulaire resorptie, kan de eliminatie van thiamine versneld worden en bijgevolg kan de bloedspiegel van thiamine verminderen.

Langdurig gebruik van zuurverlagende middelen kan leiden tot vitamine B₁₂-deficiëntie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er konden geen risico's worden aangetoond voor het gebruik van Neurobion 100 mg – 100 mg – 1 mg / 3 ml oplossing voor injectie tijdens de zwangerschap bij de aanbevolen dosering.

Borstvoeding

Vitamine B₁, B₆ en B₁₂ worden uitgescheiden in de moedermelk, maar er zijn geen risico's van overdosering bij de zuigeling bekend. In individuele gevallen kunnen hoge dosissen van vitamine B₆, i.e. > 600 mg per dag, de productie van moedermelk remmen.

Vruchtbaarheid

Dierenonderzoeken zijn onvoldoende met betrekking tot reproductieve toxiciteit.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Neurobion heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de frequentie terminologie die hierna wordt gebruikt:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1000, < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Zeer zelden	$< 1/10000$, inclusief individuele gevallen
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: Allergische reacties, zoals zweten, tachycardie en huidreacties met jeuk en urticaria.

Zeer zelden: Anafylactische shock.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Niet bekend: Gastro-intestinale klachten, zoals nausea, braken, diarree en abdominale pijn.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Niet bekend: individuele gevallen van acne of eczeem werden gerapporteerd na hoge parenterale dosissen van vitamine B₁₂.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Niet bekend: reacties ter hoogte van de injectieplaats.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Niet bekend: Chromaturie ('rode urine', trad op tijdens de eerste 8 uur na een toediening en verdwijnt gewoonlijk binnen 48 uur).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen in België te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie – Galilleelaan 5/03 - B-1210 Brussel OF Postbus 97 – B-1000 Brussel - Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

De vitamines B₁, B₆ en B₁₂ hebben een grote therapeutische breedte, bij de aanbevolen posologie zijn geen overdoseringssymptomen bekend. Bij extreem hoge doses zijn

ongewenste effecten mogelijk, zoals perifere neuropathie, tachycardie en hartritmestoornissen. Deze effecten zijn reversibel na het staken van de toediening.

Bij aanhoudende overdosering van vitamine B₆, i.e. langer dan 2 maanden en meer dan 1 g per dag, kunnen neurotoxische effecten optreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Spijsverteringskanaal en metabolisme, vitaminen, vitamine B₁ in combinatie met vitamine B₆ en vitamine B₁₂. ATC-code: A11DB.

Neurobion is een combinatie van 3 essentiële neurotrope vitaminen (B₁, B₆ en B₁₂) in hoge dosering. Vitamine B₁, B₆ en B₁₂ zijn van speciaal belang voor het metabolisme in het perifere en centrale zenuwstelsel. Hun effect op de regeneratie van de zenuwen is aangetoond in verschillende onderzoeken die gebruik maakten van de vitaminen afzonderlijk of in combinatie.

Neurobion bevat de vitaminen B₁, B₆ en B₁₂ die werken als co-enzymen en daardoor essentieel zijn voor het metabolisme. Hun rol in het metabolisme van perifere en centrale zenuwcellen en aanverwante cellen moet begrepen worden met betrekking tot het behoud van de structurele en functionele eigenschappen van het zenuwstelsel.

Thiamine (vitamine B₁)

Thiaminepyrofosfaat is de werkzame vorm van vitamine B₁ en werkt als co-enzym voor een aantal enzymen (bv. pyruvaatdehydrogenase en transketolase). Zo is vitamine B₁ vooral betrokken bij het koolhydraatmetabolisme; het speelt echter ook een rol in de synthese van lipiden en aminozuren. Zenuwcellen halen hun energie uitsluitend uit enzymatische oxidatie en decarboxylatie van glucose, zodat een voldoende aanvoer van vitamine B₁ van cruciaal belang is. Thiamine is ook betrokken bij de geleiding van zenuwpulsen. Bovendien wijzen de resultaten verkregen uit experimenten op een analgetisch effect.

Pyridoxine (vitamine B₆)

Pyridoxaalfosfaat, de biologisch actieve vorm van pyridoxine, is het bepalende co-enzym in het aminozuurmetabolisme. Het is betrokken bij de vorming van fysiologisch actieve amines (bv. serotonine, histamine, adrenaline) door decarboxylatieprocessen alsook in anabole en katabole processen door transaminatie.

Pyridoxaalfosfaat speelt een essentiële rol in het zenuwstelsel, vooral in het enzymatisch gecontroleerde neurotransmittermetabolisme. Bovendien heeft pyridoxaalfosfaat als katalysator van de eerste stappen in de biosynthese van sfingosine een sleutelpositie in het metabolisme van sfingolipiden. Sfingolipiden zijn essentiële bestanddelen van de myelineschede van zenuwcellen. Experimentele diermodellen hebben aangetoond dat vitamine B₆ een analgetisch effect heeft.

Cobalamine (vitamine B₁₂)

Vitamine B₁₂ is in de actieve vormen (5-deoxyadenosylcobalamine en methylcobalamine) betrokken bij de enzymatisch gekatalyseerde intramoleculaire vervanging van waterstof en in intramoleculaire transfers van methylgroepen. Vitamine B₁₂ speelt ook een rol in de methioninesynthese (nauw gekoppeld aan de synthese van nucleïne-zuren) en, via de omzetting van propionzuur in barnsteenzuur, ook in het lipidemetabolisme.

Vitamine B₁₂ is betrokken bij de methylering van het myelinebasisproteïne, een bestanddeel van de myelineschede van het zenuwstelsel. De methylering versterkt de lipofiele

eigenschappen van het myelinebasiseiwit, wat de verwerking ervan in de myelineschede bevordert.

Combinaties van vitamines B₁, B₆ en B₁₂

Vitamines B₁, B₆ en B₁₂ hebben, afzonderlijk maar ook samen als gevolg van biochemische bindingen, een speciale betekenis voor het metabolisme van het zenuwstelsel, wat hun gecombineerde gebruik rechtvaardigt. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat deze combinatie van vitamines van het B-complex de regeneratieve processen in beschadigde zenuwvezels versnelt, wat leidt tot een beter herstel van de werking en spierbezenuwing. In het model van experimenteel diabetes bij ratten voorkwam of verminderde de toediening van vitamines van het B-complex de typische schade aan zenuwen, zodat de achteruitgang van de functionele eigenschappen werd tegengegaan.

In verschillende pijnmodellen bij ratten hebben vitamines B₁, B₆ en B₁₂ een antinociceptief effect vertoond. De werkzaamheid van de combinatie was daarbij sterker dan die van de individuele vitamines. Bovendien hebben elektrofysiologische experimenten aan het licht gebracht dat rechtstreekse invloeden van de vitamines op de nociceptieve processen in het ruggenmerg of in de thalamus het mechanisme zou kunnen zijn achter de klinisch waargenomen analgesie. Doseringen van vitamines van het B-complex die de antinociceptieve effecten niet meer kunnen produceren, kunnen duidelijk het effect van analgetica/NSAR (bv. paracetamol, diclofenac) versterken.

Deze farmacologische eigenschappen van het mengsel van vitamines B₁, B₆ en B₁₂ zijn equivalent aan de resultaten verkregen in klinische dubbelblinde onderzoeken, die de werkzaamheid van vitamines van het B-complex in aandoeningen van het zenuwstelsel hebben bewezen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij de gecombineerde toediening van vitamine B₁, B₆ en B₁₂ verwacht men geen negatief effect op de farmacokinetiek van de individuele vitamines.

Thiamine (vitamine B₁)

Bij de orale toediening van vitamine B₁ verwacht men een dosisafhankelijk tweevoudig transportmechanisme, namelijk actieve absorptie bij concentraties tot 2 µmol en passieve diffusie bij concentraties hoger dan 2 µmol. Volgens onderzoeken die gebruik maken van gelabeld thiamine, is de absorptie het hoogst in de duodenale lus en komt er een lagere hoeveelheid voor in de bovenste en middelste segmenten van de dunne darm. Er is bijna geen absorptie in de maag en in de distale segmenten van de dunne darm. Thiamine, gevormd door de flora van de dikke darm, wordt niet geabsorbeerd. De absorptie van thiamine heeft plaats na fosforylatie in de epitheelcellen; een carriermechanisme wordt verondersteld betrokken te zijn in de passage door de darmwand.

Na absorptie door de intestinale mucosa, wordt thiamine getransporteerd naar de lever via de portale circulatie. In de lever, wordt thiamine gefosforyleerd tot thiamine pyrofosfaat (TPP) en thiaminetrifosfaat (TTP) door middel van thiaminekinase.

Thiamine wordt geëxcreteerd met een halfwaardetijd van 1,0 uur voor de beta-fase. De belangrijkste excretieproducten zijn: thiaminecarbonzuur, pyramine, thiamine en een aantal metabolieten die nog niet geïdentificeerd zijn (renale excretie). Hoe hoger de inname van thiamine, hoe meer onveranderd thiamine wordt geëxcreteerd via de nieren binnen 4-6 uur.

Pyridoxine (vitamine B₆)

Vitamine B₆ (pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine) wordt snel geabsorbeerd, hoofdzakelijk in het bovenste maagdarmsstelsel, en getransporteerd naar organen en weefsels. Vitaminen

worden gebonden aan albumine. Ongeveer 80% van pyridoxalfosfaat wordt gebonden aan proteïnen. Vitamine B₆ passeert in het spinale vocht, wordt uitgescheiden in moedermelk en dringt door de placenta. Het belangrijkste excretieproduct is 4-pyridoxinezuur; De hoeveelheid van de laatste hangt af van de opgenomen dosis vitamine B₆.

Cyanocobalamine (vitamine B₁₂)

De absorptie van vitamine B₁₂ van het maag-darmstelsel gaat via 2 mechanismen:

- De vitamine B₁₂ opgenomen met het voedsel wordt vrijgegeven door het maagzuur en onmiddellijk gebonden aan de intrinsieke factor om het actuele vitamine B₁₂ intrinsieke factor complex te vormen.
- Onafhankelijk van de intrinsieke factor kan vitamine B₁₂ passief de bloedstroom bereiken via een onspecifiek mechanisme (waarschijnlijk diffusie).

Volgens studies bij gezonde personen wordt maximum 1,5 µg van oraal toegediend vitamine B₁₂ geabsorbeerd met de hulp van de intrinsieke factor. Als de orale dosis is gestegen, wordt een saturatiepunt bereikt in de intrinsieke factor-afhankelijke opname, en er is een stijging in door diffusie geïnduceerde absorptie van vitamine B₁₂.

Ongeveer 90% van het plasma cobalamine is gebonden aan proteïnen (transcobalaminen). De grootste hoeveelheid van het vitamine B₁₂ dat niet circuleert in het plasma wordt opgeslagen in de lever.

Vitamine B₁₂ wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de gal en voor het grootste deel gereabsorbeerd via de enterohepatische circulatie. Als de opslagcapaciteit van het lichaam is overschreden ten gevolge van de hoge dosis en, in het bijzonder, parenterale toediening, wordt het deel dat niet wordt opgehouden uitgescheiden via de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De beschikbare literatuur betreffende dit onderwerp bevat geen bevindingen die aantonen dat vitamine B₁, B₆ en B₁₂ carcinogene, mutagene of teratogene eigenschappen hebben.

Er is geen toxiciteit, gerelateerd aan de behandeling, vastgesteld in toxiciteitsstudies met herhaalde doses vitaminen B₁ en B₁₂.

Bij vitamine B₆ werd geen chronische toxiciteit waargenomen bij honden en ratten bij dosissen van 20 en 25 mg/kg per dag.

Vitamine B₆ in hoge dosissen en na lange termijn toediening veroorzaakte neuropathieën bij honden en ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kaliumcyanide
Natriumhydroxide
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het is niet aanbevolen om Neurobion oplossing voor injectie te gebruiken samen met andere geneesmiddelen in een "gemengde injectie" of infusie.

Vitamine B₁ wordt volledig afgebroken door sulfietbevattende infusieoplossingen.

Andere vitaminen, voornamelijk cyanocobalamine, kan geïnactiveerd worden in de aanwezigheid van de afbraakproducten van vitamine B₁.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van 3 ml: doos met 6 ampullen voor intramusculair gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE082056

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/09/1962
Datum van laatste verlenging : 18/09/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2021
Goedkeuringsdatum: 08/2021