

## 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 B<sub>1</sub>), 100 mg pyridoxinehydrochloride (vitamine B<sub>6</sub>) en 1 mg cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>).

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 B<sub>1</sub>-, B<sub>6</sub>- en B<sub>12</sub>-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 B<sub>1</sub>; 1,6-3,6 mg vitamine B<sub>6</sub> en 5-7,5 µg vitamine B<sub>12</sub>.

Bij resorptiestoornissen, zoals bv. pernicieuze anemie, moet regelmatig (om de 2-4 weken) 100 µg vitamine B<sub>12</sub> 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 B<sub>6</sub> per dag kunnen sensibiliteitsstorings optreden.

Door het vitamine B<sub>12</sub> 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 B<sub>6</sub>. Daarom wordt bij lange termijn inname regelmatige monitoring aanbevolen. Patiënten moeten worden geadviseerd de behandeling te stoppen en een arts te raadplegen als zij nieuwe symptomen ervaren (vooral na langdurig gebruik van het product).

Bij het plots onderbreken van een pyridoxinetherapie (vanaf dosissen van 200 mg per dag) kunnen onthoudingsverschijnselen optreden.  
Spuiten en naalden niet opnieuw gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per ampulle, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

#### 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 B<sub>6</sub> tegelijkertijd wordt toegediend.

Pyridoxine-antagonisten, bijvoorbeeld isoniazide (INH), cycloserine, penicillamine, hydralazine: de doeltreffendheid van vitamine B<sub>6</sub> (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 B<sub>12</sub>-deficiëntie.

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dit product mag alleen tijdens de zwangerschap of borstvoeding worden gebruikt als het potentiële voordeel groter is dan de risico's, na beoordeling door een arts. 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 B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub> 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 B<sub>6</sub>, 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	≥ 1/10
Vaak	≥ 1/100, < 1/10
Soms	≥ 1/1000, < 1/100
Zelden	≥ 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 B<sub>12</sub>.

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Niet bekend: reacties ter hoogte van de injectieplaats, zoals pijn op 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

## 4.9 Overdosering

De vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub> 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 B<sub>6</sub>, 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, vitamines, vitamine B<sub>1</sub> in combinatie met vitamine B<sub>6</sub> en vitamine B<sub>12</sub>, ATC-code: A11DB.

Neurobion is een combinatie van 3 essentiële neurotrope vitamines (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub>) in hoge dosering. Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub> 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 vitamines afzonderlijk of in combinatie.

Neurobion bevat de vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub> 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 B<sub>1</sub>)

Thiaminepyrofosfaat is de werkzame vorm van vitamine B<sub>1</sub> en werkt als co-enzym voor een aantal enzymen (bv. pyruvaatdehydrogenase en transketolase). Zo is vitamine B<sub>1</sub> 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 B<sub>1</sub> 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 B<sub>6</sub>)

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 B<sub>6</sub> een analgetisch effect heeft.

#### Cobalamine (vitamine B<sub>12</sub>)

Vitamine B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> speelt ook een rol in de methioninesynthese (nauw gekoppeld aan de synthese van nucleïnezuren) en, via de omzetting van propionzuur in barnsteenzuur, ook in het lipidemetabolisme.

Vitamine B<sub>12</sub> is betrokken bij de methylatie van het myelinebasisproteïne, een bestanddeel van de myelineschede van het zenuwstelsel. De methylatie versterkt de lipofiele eigenschappen van het myelinebasiseiwit, wat de verwerking ervan in de myelineschede bevordert.

#### Combinaties van vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub>

Vitaminen B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub> 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 vitaminen van het B-complex de regeneratieve processen in beschadigde zenuwvezels versnelt, wat leidt tot een beter herstel van de werking en spierbezuwning. In het model van experimenteel diabetes bij ratten voorkwam of verminderde de toediening van vitaminen 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 B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub> 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 vitaminen 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 B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub> zijn equivalent aan de resultaten verkregen in klinische dubbelblinde onderzoeken, die de werkzaamheid van vitaminen van het B-complex in aandoeningen van het zenuwstelsel hebben bewezen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bij de gecombineerde toediening van vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub> verwacht men geen negatief effect op de farmacokinetiek van de individuele vitamines.

#### Thiamine (vitamine B<sub>1</sub>)

Bij de orale toediening van vitamine B<sub>1</sub> 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 B<sub>6</sub>)

Vitamine B<sub>6</sub> (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 B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub>.

#### Cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>)

De absorptie van vitamine B<sub>12</sub> van het maagdarmsstelsel gaat via 2 mechanismen:

- De vitamine B<sub>12</sub> opgenomen met het voedsel wordt vrijgegeven door het maagzuur en onmiddellijk gebonden aan de intrinsieke factor om het actuele vitamine B<sub>12</sub> intrinsieke factor complex te vormen.
- Onafhankelijk van de intrinsieke factor kan vitamine B<sub>12</sub> passief de bloedstroom bereiken via een onspecifiek mechanisme (waarschijnlijk diffusie).

Volgens studies bij gezonde personen wordt maximum 1,5 µg van oraal toegediend vitamine B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>.

Ongeveer 90% van het plasma cobalamine is gebonden aan proteïnen (transcobalaminen). De grootste hoeveelheid van het vitamine B<sub>12</sub> dat niet circuleert in het plasma wordt opgeslagen in de lever.

Vitamine B<sub>12</sub> 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 B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> en B<sub>12</sub> carcinogene, mutagene of teratogene eigenschappen hebben.

Er is geen toxiciteit, gerelateerd aan de behandeling, vastgesteld in toxiciteitsstudies met herhaalde doses vitaminen B<sub>1</sub> en B<sub>12</sub>.

Bij vitamine B<sub>6</sub> werd geen chronische toxiciteit waargenomen bij honden en ratten bij dosissen van 20 en 25 mg/kg per dag.

Vitamine B<sub>6</sub> 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 B<sub>1</sub> wordt volledig afgebroken door sulfietbevattende infusieoplossingen.

Andere vitamines, voornamelijk cyanocobalamine, kan geïnactiveerd worden in de aanwezigheid van de afbraakproducten van vitamine B<sub>1</sub>.

## **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**

Spuiten en naalden moeten onmiddellijk na gebruik worden weggegooid. Gebruikte spuiten en naalden mogen niet in vuilnisbakken of toiletten worden gegooid, maar moeten in een speciale naaldcontainer worden gedeponeerd.

## **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**

05/2024

Goedkeuringsdatum: 09/2024