

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neurobion 100 mg/50 mg/1 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg thiaminenitraat, 50 mg pyridoxinehydrochloride en 1 mg cyanocobalamine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte ronde, biconvexe filmomhulde tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Neurobion is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:
de preventie en behandeling van vitamine B1-, B6- en B12-deficiëntie, die in bepaalde omstandigheden kan leiden tot gemengde sensomotorische polyneuropathie, waarbij de inname onvoldoende is, de absorptie wordt belemmerd of er meer verlies van of een hogere behoefte aan deze vitaminen is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

1 tablet per dag.

Patiënten moeten worden geadviseerd om te overleggen met hun arts als de symptomen aanhouden na 30 dagen behandeling of als ze erger worden.

Pediatrische patiënten:

Neurobion is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Alleen oraal gebruik. De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt met vloeistof tijdens of na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege het hoge gehalte aan werkzame stoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten worden geadviseerd om met de behandeling te stoppen en een arts te raadplegen als ze nieuwe symptomen ervaren.

Vitamine B12 (cyanocobalamine) kan folaatdeficiënte megaloblastaire anemie verbeteren. Het gebruik van dit product kan deze aandoening verbeteren vanwege de aanwezigheid van vitamine B12 (cyanocobalamine) en er dient voor gezorgd te worden dat een juiste diagnose niet gemaskeerd is.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Vitamine B6 (pyridoxine) kan het therapeutische effect van L-DOPA verminderen.
- DOPA-decarboxylaseremmers zoals carbidopa of benserazide binden aan pyridoxaalfosfaat wat kan leiden tot vitamine B6-depletie.
- Pyridoxineantagonisten zoals isoniazide, cycloserine, penicillamine of hydralazine kunnen de werkzaamheid van vitamine B6 (pyridoxine) verminderen.
- Langdurig gebruik van lisdiuretica zoals furosemide kan de eliminatie versnellen en zo de serumspiegels van vitamine B1 (thiamine) en ook van vitamine B6 (pyridoxine) verlagen.
- Alcohol vermindert de absorptie en de reabsorptie van vitamine B1 (thiamine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken om het effect van de combinatie van vitamine B1, B6 en B12 op de menselijke vruchtbaarheid te bewijzen.

Zwangerschap

Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Gebruik tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen na zorgvuldige beoordeling van de voordelen en risico's door een arts.

Borstvoeding

Thiamine, pyridoxine en cyanocobalamine worden uitgescheiden in de moedermelk, maar risico's van een overdosering voor de zuigeling zijn niet bekend.

Gebruik tijdens de borstvoeding mag alleen worden overwogen na zorgvuldige beoordeling van de voordelen en risico's door een arts.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) inclusief geïsoleerde meldingen. Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Aangezien de meeste bijwerkingen zijn gebaseerd op spontane meldingen nadat het middel op de markt is gebracht, is een nauwkeurige schatting van de frequentie niet mogelijk.

Immuunsysteemaandoeningen:

Frequentie niet bekend:	Overgevoelighedsreacties, zoals zweten, tachycardie, en huidreacties met jeuk en urticaria.
-------------------------	---

Zenuwstelselaandoeningen:

Frequentie niet bekend:	Hoofdpijn
-------------------------	-----------

Maagdarmstelselaandoeningen:

Frequentie niet bekend: Maag-darmklachten, zoals misselijkheid, braken, diarree en buikpijn.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Frequentie niet bekend: Chromaturie ("roodachtige urine", is opgetreden tijdens de eerste uren na de toediening en verdwijnt meestal kort na stopzetting van het product).

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 www.fagg.be,

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met thiamine of cyanocobalamine beschreven.

Neuropathieën worden in de literatuur beschreven na langdurige inname (6 maanden of langer) van meer dan 50 mg gemiddelde dagelijkse dosis vitamine B6, die geleidelijk verbeteren na stopzetting van de vitamine-inname.

De behandeling van een overdosering bestaat uit stopzetting van het product en andere maatregelen indien klinisch geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vitamine B1 in combinatie met B6 en/of B12

ATC-code: A11DB

Het product bevat vitamine B1, B6 en B12 die werken als co-enzymen en aldus overeenkomstige stoffen vormen die essentieel zijn voor het metabolisme. Hun rol bij het metabolisme van verschillende weefsels, waaronder perifere en centrale zenuwcellen, en hun aanverwante cellen moet worden gezien in samenhang met het behoud van de structurele en functionele eigenschappen van het zenuwstelsel. Vitamine B1, B6 en B12 spelen allemaal een essentiële rol bij het metabolisme, de regeneratie en het behoud van de zenuwen door verschillende neurotrofe en neuroprotectieve effecten. Dit kan verklaren waarom neurologische tekenen en symptomen (bijv. tintelingen, gevoelsstoornissen (gevoelloosheid of overgevoeligheid), allodynie, neuropathische pijn, paresthesie, verminderde gewaarwording, waarnemingsdrempel, snelheid van de zenuwgeleiding, temperatuurgevoeligheid) kunnen overheersen in geval van deficiëntie.

Thiamine (vitamine B1)

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

Vitamine B1-deficiëntie kan optreden bij bijv. diabetespatiënten, ouderen, patiënten met gastro-intestinale ziekten, hemodialysepatiënten, malabsorptie, chronisch alcoholisme of een hogere behoefte aan vitamine B1. De belangrijkste klinische manifestaties en stoornissen van vitamine B1-deficiëntie bij mensen hebben betrekking op het zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem. Vermoeidheid, prikkelbaarheid, zwakte, pijn, brandend gevoel in handen en voeten, gevoelsstoornissen, loopataxie, indigestie, prikkelbaarheid, depressie kunnen binnen enkele dagen tot weken na voedingsdeficiëntie optreden als vroege symptomen.

Pyridoxine (vitamine B6)

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

Pyridoxaalfosfaat speelt een essentiële rol in het zenuwstelsel, vooral in het enzymatisch gecontroleerde neurotransmittermetabolisme. Als katalysator van de eerste stappen in de biosynthese van sfigosine heeft pyridoxaalfosfaat een sleutelpositie bij het metabolisme van sfigolipiden. Sfigolipiden zijn essentiële bestanddelen van de myelineschede van zenuwcellen.

Vitamine B6-deficiëntie kan bij volwassenen de zenuwen aantasten, wat resulteert in polyneuropathie en aanvallen, en mogelijk ook verminderde cognitieve functies. Andere aangetaste lichaamsdelen zijn de huid (seborroïsche dermatitis), slijmvliesen, bloedsomloop en het immuunsysteem. Een gebrek aan B6 kan ook misselijkheid, braken, depressie, stoornissen van het oxalaatmetabolisme en anemie veroorzaken. Er zijn verschillende risicogroepen, die meer vitamine B6 nodig hebben, bijv. diabetespatiënten, ouderen, patiënten met gastro-intestinale ziekten enz. Een lage inname en status van vitamine B6 is in verband gebracht met een verzwakte immunofunctie en vatbaarheid voor infecties, vooral bij ouderen. Vitamine B6 is uniek omdat zowel een tekort als een overschot symptomen van perifere neuropathie kan veroorzaken.

Cobalamine (vitamine B12)

Vitamine B12 in haar co-enzymvormen (5-deoxyadenosylcobalamine en methylcobalamine) is betrokken bij het nucleïnezuurmetabolisme en de DNA-synthese, vooral hematopoëse, myelinsynthese en behoud van myelineschedes, en de synthese van epitheelweefsel. Vitamine B12 speelt ook een rol bij de synthese van neurotransmitters en is een belangrijk onderdeel van het vetzuur- en koolhydraatmetabolisme.

Verschillende populaties lopen een risico op vitamine B12-deficiëntie, bijv. diabetespatiënten, ouderen, patiënten met gastro-intestinale ziekten en anderen. Vegetariërs en veganisten in het bijzonder hebben een verhoogd risico op vitamine B12-deficiëntie aangezien levensmiddelen van dierlijke bronnen de enige bron van vitamine B12 zijn. Ook baby's van moeders met vitamine B12-deficiëntie in het bijzonder lopen een risico. Malabsorptie van vitamine B12 wat leidt tot deficiëntie kan op verschillende momenten tijdens de spijsvertering optreden. De belangrijkste aandoening die resulteert in vitamine B12-malabsorptie en -deficiëntie is auto-immune gastritis, pernicieuze anemie genoemd, die wordt gekenmerkt door afbraak van het maagslijmvlies en de aanwezigheid van antilichamen tegen pariëtale cellen en de intrinsieke factor. Vitamine B12-deficiëntie kan leiden tot neurologische symptomen zoals paresthesie, gevoelloosheid, loopstoornis, polyneuritis (vooral sensorisch, in de distale extremiteiten) en andere. Verdere symptomen kunnen anemie, optische atrofie, veranderde mentale toestand en andere zijn.

Combinatie van vitamine B1, B6 en B12

Neurotrope vitamines B1, B6 en B12 alleen, en in combinatie als gevolg van biochemische synergie, hebben een speciale betekenis voor het metabolisme van het zenuwstelsel, wat het gecombineerde gebruik ervan rechtvaardigt. Bovendien dragen de drie neurotrope vitamines B via verschillende werkingsmechanismen bij aan de zenuwgezondheid. Ze zijn alle drie essentieel.

Verder is bij de meeste patiëntenpopulaties zoals ouderen, diabetespatiënten, patiënten met gastro-intestinale ziekten zoals inflammatoire darmziekte, operatie van het maag-darmkanaal (bijv. bariatrische

ingreep), gastritis, coeliakie, herhaaldelijk braken en langdurige diarree en andere een tekort aanwezig van de drie neurotrope vitaminen.

Verder is aangetoond dat de combinatie van vitamine B1, B6 en B12 een synergetisch effect heeft in combinatie met NSAID's bij de behandeling van pijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gecombineerde toediening van vitamine B1, B6 en B12 heeft naar verwachting geen negatief effect op de farmacokinetiek van de individuele vitaminen.

Thiamine (vitamine B1)

Oraal toegediende vitamine B1 wordt geacht een dosisafhankelijk tweeledig transportmechanisme te hebben, namelijk actieve absorptie bij concentraties tot 2 μmol en passieve diffusie bij concentraties van meer dan 2 μmol . Absorptie vindt met name hoofdzakelijk in het proximale deel van de dunne darm plaats. Absorptie van thiamine vindt plaats na fosforylering in de epitheelcellen; aangenomen wordt dat een carriermechanisme betrokken is bij de passage door de darmwand.

Na absorptie door het darmslijmvlies wordt thiamine naar de lever vervoerd via de portale circulatie. In de lever wordt thiamine gefosforyleerd tot thiaminepyrofosfaat (TPP) en thiaminetrifosfaat (TTP) door middel van thiaminekinase.

Vitamine B1 wordt in het hele lichaam aangetroffen en heeft bijzonder hoge concentraties in de hersenen, skeletspier, lever, hart en nieren.

Vitamine B1 wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine, onveranderd of als meerdere (ongeveer 20) metabolieten.

De biologische halfwaardetijd van thiamine bij de mens is ongeveer 9,5 tot 18,5 dagen, met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur. De reservecapaciteit is 4 tot 10 dagen.

Pyridoxine (vitamine B6)

Vitamine B6 (pyridoxine, pyridoxaal en pyridoxamine) wordt snel geabsorbeerd, voornamelijk in het bovenste deel van het maag-darmkanaal, en wordt gebonden aan albumine (vooral pyridoxaalfosfaat) naar organen en weefsels vervoerd.

Vitamine B6 wordt hoofdzakelijk in de lever gefosforyleerd, en vormt daar het biologisch actieve pyridoxaalfosfaat. Om door celmembranen te gaan, moet gefosforyleerde vitamine B6 worden gehydrolyseerd via alkalische fosfatase tot vrije vitamine B6. Transport in de cellen gebeurt via eenvoudige diffusie gevolgd door refosforylering, en een gespecialiseerd carrier-gemedieerd systeem in de darmen voor de opname van pyridoxine is recent besproken. Piekconcentraties worden bereikt na 3,5 tot 4 uur. De biologische halfwaardetijd van pyridoxaalfosfaat is ongeveer 15 tot 25 dagen, met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 3 uur. De opslagcapaciteit voor vitamine B6 is 14 tot 42 dagen.

Vitamine B6 wordt in de urine uitgescheiden. Het belangrijkste uitscheidingsproduct is 4-pyridoxinezuur; de hoeveelheid van dat laatste is afhankelijk van de ingenomen dosis vitamine B6. Vitamine B6 wordt uitgescheiden in de moedermelk en dringt door in de placenta.

Cobalamine (vitamine B12)

Absorptie van vitamine B12 uit het maag-darmkanaal vindt plaats via twee mechanismen:

Een actief mechanisme wordt gemedieerd door de "intrinsieke factor", die wordt afgescheiden door de pariëtale cellen in het maagslijmvlies. Na vrijgave uit haptocorrine bindt vitamine B12 onmiddellijk aan de intrinsieke factor. Het cobalamine-intrinsieke-factor-complex wordt gevormd en gebonden aan een specifiek receptoreiwit in het ileum op het lumenale oppervlak van het ileumslijmvlies. Het complex dringt de slijmvliescellen binnen door receptor-gemedieerde endocytose. Maximaal 1,5 - 2 μg van orale vitamine B12 wordt geabsorbeerd via dit mechanisme.

Los van de intrinsieke factor kan vitamine B12 in de bloedstroom terechtkomen door passieve, onverzadigbare diffusie. Passieve diffusie is goed voor 1 - 2% van de totale absorptie en wordt niet beïnvloed bij patiënten met gastro-duodenale chirurgische resectie of andere gastro-intestinale ziekten die de IF-gemedieerde B12-absorptie beïnvloeden, en kan plaatsvinden in de volledige dunne darm.

In het lichaam wordt vitamine B12 opgeslagen in depots, waarvan de lever de belangrijkste is (ongeveer 1,5 mg), gevolgd door de nieren, hart, milt en hersenen. Het totale gehalte aan vitamine B12 in het

lichaam varieert; de meeste schattingen zijn echter ~2 –3 mg. De turn-oversnelheid is 2,5 µg B12 per dag of 0,05% van de totale hoeveelheid opgeslagen in het lichaam. De biologische halfwaardetijd is ongeveer 1 jaar.

Vitamine B12 wordt voornamelijk uitgescheiden in gal en wordt grotendeels opnieuw geabsorbeerd via de enterohepatische circulatie. Als de opslagcapaciteit van het lichaam is overschreden door hoge doses B12, vooral door parenterale toediening, wordt het percentage dat niet kan worden bewaard, uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De beschikbare literatuur bevat geen bevindingen die erop wijzen dat thiamine, pyridoxine en cyanocobalamine carcinogene, mutagene of teratogene eigenschappen hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

microkristallijne cellulose
gelatine
croscarmellose-natrium
hypromellose
magnesiumstearaat
watervrij colloïdaal silicium
natriumzetmeelglycolaat

Doorzichtige omhulling

poly(vinylalcohol)
talk
glycerolmonocaprylocapraat
natriumlaurylsulfaat

Witte omhulling

hypromellose
polydextrose
titaandioxide
macrogol

Glansmiddel

bijenwas wit
carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 30 tabletten die zijn verpakt in een pvc blisterverpakking bekleed met PVDC. De blisterverpakking wordt bedekt met een aluminiumfolie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

BE664860

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

<Datum van verlenging van de vergunning: XX/07/2026>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 07/2026.

Goedkeuringsdatum FAGG: 07/2026.