Anlage

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Neurop®
Injektionslösung zur i.m. und i.v. Injektion

Wirkstoffe:
Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B1) 100 mg
Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6) 50 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle (1 ml) Neurop®, Injektionslösung enthält:

Wirkstoffe:
100 mg Thiaminchloridhydrochlorid (Vit. B1)
50 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vit. B6)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung zur i.m. und i.v. Injektion

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

B-Vitaminmangel (Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B1 und B6).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gilt folgende Dosierungsempfehlung:

Zu Beginn der Behandlung werden 1 x täglich 1 ml Injektionslösung (= 1 Ampulle) injiziert, zur Nachbehandlung wöchentlich 1 – 2 ml (= 1 – 2 Ampullen).

Die Injektion erfolgt intramuskulär oder intravenös.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Schwere der Grunderkrankung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Thiaminchloridhydrochlorid und Pyridoxinhydrochlorid) oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Schockzuständen nach Gabe von Vitamin B1-haltigen Injektionslösungen sind sehr selten, aber möglich (siehe unter Nebenwirkungen).

Bei Luftnot, Herzrasen, Auftreten von Quaddeln oder Kreislaufkollaps ist sofort ein Arzt zu verständigen.

Bei langfristiger Anwendung von Vit. B6 in Tagesdosen über 50 mg sowie bei kurzfristiger Anwendung von Dosen im Grammbereich wurden Kribbeln und Ameisenlaufen an Händen und Füßen (Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie bzw. von Parästhesien) beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vitamin B1 (Thiaminchloridhydrochlorid) verliert bei gleichzeitiger Gabe des Zytostatikums 5-Fluoruracil seine Wirkung.

Bei Langzeitbehandlung mit Furosemid kann ein Vitamin B1-Mangel entstehen, weil vermehrt Vitamin B1 mit dem Urin ausgeschieden wird.

Die gleichzeitige Gabe von sog. Pyridoxinantagonisten, wie z. B. Hydralazin, Isoniazid, (INH) Cycloserin, D-Penicillamin kann den Bedarf an Vitamin B6 erhöhen.

Vitamin B6 (Pyridoxinhydrochlorid) in Tagesdosen ab 5 mg kann die Wirkung von L-Dopa herabsetzen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte der tägliche Vitaminbedarf mit einer ausgewogenen Ernährung sichergestellt werden. Dieses Arzneimittel ist (aufgrund seiner Wirkstoffmenge) nur zur Behandlung eines Vitaminmangels bestimmt und darf daher nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den Arzt angewendet werden. Systematische Untersuchungen zur Anwendung von Neurop® in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Die Vitamine B1 + B6 gehen in die Muttermilch über.

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte eine tägliche Höchstdosis von 25 mg Pyridoxinhydrochlorid nicht überschritten werden. Da die Injektionslösung 50 mg Pyridoxinhydrochlorid enthält, ist die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

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

Es gibt keine Hinweise dafür, daß im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt eine Beeinträchtigung stattfindet.

4.8 Nebenwirkungen

In Einzelfällen kann es zu allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen kommen (Schweißausbrüche, Herzrasen, Hautreaktionen mit Juckreiz und Quaddeln).

Nach Gabe von Vitamin B1-haltigen Injektionslösungen können in Einzelfällen Schockzustände mit Kreislaufkollaps, Hautausschlägen oder Atemnot auftreten (siehe Warnhinweis).

Bei langfristigem Überschreiten von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B6 kann eine periphere sensorische Neuropathie (Erkrankung der Nerven mit Kribbeln und Ameisenlaufen) auftreten (s. Warnhinweis).

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: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Vitamin B1:
Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sind beim Menschen keine Überdosierungserscheinungen bekannt. Bei wiederholter parenteraler Gabe kann es zu anaphylaktoiden Reaktionen mit Kreislaufkollaps kommen. Allgemein übliche intensivmedizinische Sofortmaßnahmen entsprechend der Symptomatik sind einzuleiten.
Sehr hohe intravenöse Dosen (> 10 g) haben eine ganglienblockierende Wirkung und unterdrücken curare-ähnlich die neurale Reizübertragung.

Vitamin B6:

a) Symptome einer Überdosierung

Hohe Dosen von Vitamin B6 können die Milchproduktion hemmen. Die langfristige Einnahme (mehrere Monate bis Jahre) von Vitamin B6 in Dosen über 50 mg/Tag sowie die kurzfristige Einnahme (2 Monate) von Dosen über 1 g/Tag können zu neurotoxischen Wirkungen führen.

Eine Überdosierung zeigt sich im Wesentlichen durch eine sensorische Polyneuropathie, ggf. mit Ataxie. Extrem hohe Dosen können sich in Krämpfen äußern. Bei Neugeborenen und Säuglingen können eine starke Sedierung, Hypotonie und respiratorische Störungen (Dyspnoe, Apnoe) auftreten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Wenn akut Dosen über 150 mg/kg Körpergewicht gegeben wurden, sind ggf. intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitaminpräparat/ Neuropathiepräparat

ATC-Code: N07XB52

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vitamin B1

Thiamin wird mit einer Halbwertszeit von 1,0 h für die β-Phase ausgeschieden. Die Hauptausscheidungsprodukte sind Thiamincarbonsäure, Pyramin, Thiamin und eine Reihe bisher nicht identifizierter Metabolite. Je höher die Thiaminzufuhr, desto mehr unverändertes Thiamin wird innerhalb von 4-6 h ausgeschieden. Die renale Clearance ist bei physiologischen Konzentrationen sehr niedrig und liegt unter der Kreatinin-Clearance.

Vitamin B1 ist ein essentieller Wirkstoff. Thiamin wird im Organismus zu biologisch wirksamem Thiaminpyrophosphat (TPP) umgewandelt. TPP greift in wichtige Funktionen des Kohlehydratstoffwechsels 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-Keto-glutarat zu Succinyl CoA im Zitronensäurezyklus. Aufgrund enger Verknüpfungen im Stoffwechsel bestehen Wechselwirkungen mit den übrigen Vitaminen des B-Komplexes. Aus tierexperimentellen Modellen liegen Hinweise auf eine analgetische Wirkung vor.

Vorkommen und Bedarfsdeckung
Vitamin B1 ist in seiner biologisch aktiven Form als Thiaminpyrophosphat im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Pflanzen und einige Mikroorganismen sind thiaminautotroph. Der Mensch zählt zu den thiaminheterotrophen Organismen.
Besonders thiaminreiche Nahrungsmittel sind z. B. Bierhefe (15,6 mg/100 g), Schweinefleisch (0,9 mg/100 g), Weizenkleie (0,7 mg/100 g), Haferflocken und Pistazien (0,6 mg/100 g) und Vollkornmehle (ca. 0,5 mg/100 g).
Wegen einer hohen Turnover-Rate und begrenzten Speicherung muß Thiamin zur Bedarfsdeckung täglich in ausreichenden Mengen aufgenommen werden. Der Gesamtkörperbestand beträgt ca. 30 mg. Hiervon befinden sich ca. 40 % in der Muskulatur.
Zur Vermeidung eines Defizits wird eine tägliche Vitamin-B1-Zufuhr für Männer zwischen 1,3 und 1,5 mg pro Tag und für Frauen zwischen 1,1 und 1,3 mg pro Tag empfohlen. In der Schwangerschaft ist eine Zulage von 0,3 mg pro Tag und in der Stillzeit von 0,5 mg pro Tag erforderlich.
Der minimale Vitamin-B1-Bedarf beim Menschen beträgt 0,3 mg/1000 kcal.

<u>Vitamin-B1-Mangelerscheinungen</u>

Vitamin-B1-Mangelerscheinungen können – neben anderen Mangelerscheinungen – auftreten bei:

- Mangel- und Fehlernährung (z. B. Beriberi), parenteraler Ernährung über lange Zeit, Hämodialyse, Malabsorption,
- Chronischem Alkoholismus (alkoholtoxische Kardiomyopathie, Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom und
- gesteigertem Bedarf.

Die Symptome des voll ausgeprägten Vitamin-B1-Mangels (Beriberi) sind periphere Neuropathien mit Sensibilitätsstörungen Muskelschwäche, zentralbedingte Koordinationsstörungen, Ataxie, Paresen sowie psychische, gastrointestinale und kardiovaskuläre Störungen. Man unterscheidet die trockene Form der Vitamin-B1-Avitaminose von der feuchten Form. Bei der letztgenannten finden sich zusätzlich ausgedehnte Ödeme. Beim chronischem Alkoholismus kann Vitamin-B1-Mangel zu Kardiomyopathie mit Dilatation des rechten Ventrikels, Polyneuropathie, Wernicke-Enzephalopathie und zum Korsakow-Syndrom beitragen.

Anhaltspunkte für Vitamin-B1-Mangel sind u. a.

- Erniedrigte Thiaminkonzentration in Vollblut, Plasma und Blutzellen

- Verminderte Thiamin-Ausscheidung im Urin und verminderte Transketolase-Aktivität

Vitamin B6

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin werden hauptsächlich im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und mit einem Maximum zwischen 2 und 5 Stunden ausgeschieden. Das Hauptausscheidungsprodukt ist die 4-Pyridoxinsäure. Voraussetzung für die Funktion als Coenzym ist die Phosphorylierung der CH2OH-Gruppe in 5-Stellung (PALP). PALP ist im Blut zu nahezu 80 % an Proteine gebunden. Der Körperbestand an Vitamin B6 beträgt 40 mg-150 mg, die tägliche renale Ausscheidung 1,7 mg – 3,6 mg und die tägliche Turnover-Rate 2,2 % - 2,4 %.

Vitamin B6 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 Stoffwechselvorgängen (z. B. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, gamma-Aminobuttersäure, alpha-Ketoglutarat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt.

Vitamin B6 greift an vier verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des roten Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B6 die alpha-Amino-beta-ketoadipinsäurebildung. Ferner bestehen direkte biochemische Verknüpfungen mit anderen Vitaminen der B-Gruppe.

Vorkommen und Bedarfsdeckung

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Größere Mengen an Vitamin B6 sind u. a. in Hefen, Getreide (besonders Getreidekeimlingen), Sojabohnen, Leber, Nieren, Muskelfleisch, Milch, Milchprodukten, grünem Gemüse, Kartoffeln, Karotten und Bananen enthalten.

Pyridoxin wird überwiegend im Muskel als Pyridoxal-5'-phosphat gespeichert. Der Bedarf an Vitamin B6 hängt im Wesentlichen vom Proteinumsatz ab und steigt mit der Eiweißzufuhr. Es wird eine Vitamin-B6-Zufuhr von 0,02 mg pro Gramm Nahrungsprotein empfohlen. Zur Vermeidung eines Defizits ist eine tägliche Vitamin-B6-Zufuhr für Männer von 1,8 mg/Tag und für Frauen von 1,6 mg/Tag erforderlich. In der Schwangerschaft werden Zulagen von 1,0 mg/Tag und in der Stillzeit von 0,6 mg/Tag empfohlen (DGE 1991). Ein Mehrbedarf kann u. a. bei länger dauernder Anwendung von Arzneimitteln, Erkrankungen oder Stoffwechselstörungen bestehen.

Vitamin-B6-Mangelerscheinungen

Ein reiner Vitamin-B6-Mangel ist beim Menschen selten. Die Vitamin-B6-Bedarfsdeckung ist bei verschiedenen Risikogruppen, wie z. B. Jugendlichen, Schwangeren, Senioren nicht immer gesichert. Ein Vitamin-B6-Mangel ist häufig verbunden mit einer Unterversorgung weiterer Vitamine des B-Komplexes. Die klinischen Symptome sind recht unterschiedlich. Folgende Erkrankungen können durch Vitamin-B6-Mangel mitbedingt sein:

- Seborrhoische, dermatitisartige Veränderungen; Blepharokonjunktivitis
- Hypochrome Anämie
- Periphere Neuritiden

- Hyperoxalurie mit Steinbildung im Bereich der ableitenden Harnwege
- Zerebrale Krämpfe

Anhaltspunkte für einen Vitamin-B6-Mangel sind u. a.:

- Erhöhte Xanthurensäureausscheidung nach Tryptophanbelastung
- Verminderte Ausscheidung von 4-Pyridoxinsäure
- Erniedrigte Serumwerte für Pyridoxal-5'-phosphat
- Erniedrigte erythrozytäre Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivität

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vitamin B1

a) akute, subchronische und chronische Toxizität

Siehe Punkt 4.9 Überdosierung und Punkt 4.8 Nebenwirkungen

b) mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Unter der Bedingung der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B1 nicht zu erwarten. Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B1 liegen nicht vor.

c) Reproduktionstoxizität

Vitamin B1 wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentration in Fetus und Neugeborenem liegen über den maternalen Vitamin-B1-Konzentrationen.
Es liegen keine systematischen Untersuchungen mit Vitamin B1 in Dosierungen oberhalb des angegebenen Tagesbedarfs in Schwangerschaft und Stillzeit vor.

Vitamin B6

a) akute Toxizität

siehe Punkt 4.9 Überdosierung

b) Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

Die orale Verabreichung von 150-200 mg Vitamin B6 (Pyridoxinhydrochlorid)/kg KG/Tag über einen Zeitraum von 100-107 Tagen verursachte bei Hunden Ataxien, Muskelschwäche, Gleichgewichtstörungen sowie degenerative Veränderungen der Axone und Myelinscheiden. Ferner sind im Tierversuch nach hohen Vitamin-B6-Dosen Konvulsionen und Koordinationstörungen aufgetreten.

c) mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B6 nicht zu erwarten. Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B6 liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

Vitamin B6 ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen. Vitamin B6 ist im Tierversuch unzureichend geprüft. In einer Embryotoxizitätstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential.

Bei männlichen Ratten führte die Gabe von sehr hohen Dosen von Vitamin B6 zu Spermatogeneseschäden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weinsäure (Ph. Eur.), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Vitamin B1

Thiamin kann durch sulfithaltige Infusionslösungen vollständig abgebaut werden.

Licht, Wärme und Oxidationsmittel können Thiaminchlorid / Thiaminchloridhydrochloridlösungen inaktivieren.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Dieses Arzneimittel sollte nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2°C bis 8°C) lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 x 1 ml Ampullen
20 x 1 ml Ampullen
100 x 1 ml Ampullen
500 x 1 ml Ampullen
„unverkäufliches Muster“ mit 10 Ampullen zu 1ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Tel.: 07031/6204-0
Fax.: 07031/6204-31
Info@woerwagpharma.com

8. Zulassungsnummer

Fiktive Zulassung

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Fiktive Zulassung, registriert am 25.05.1978

10. Stand der Information

10/2021

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig