Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neuro-ratiopharm® Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:
Thiaminchloridhydrochlorid 100 mg, entsprechend 78,7 mg Thiamin (Vitamin B_1)
Pyridoxinhydrochlorid 100 mg, entsprechend 82,3 mg Pyridoxin (Vitamin B_6).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße bis leicht gelbliche, runde, bikonvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B_1 und B_6.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1- bis 3-mal täglich 1 Filmtablette (entsprechend 100-300 mg Vitamin B_1/Vitamin B_6/Tag) ein.

Die maximale Tagesdosis sollte nicht überschritten werden.

Art der Anwendung
Die Filmtabletten werden unzerkaut zu oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Dauer der Anwendung
Nach Ablauf von spätestens 4 Wochen sollte der behandelnde Arzt entscheiden, ob die Gabe von Vitamin B_1 und B_6 in der hier vorliegenden hohen Konzentration weiter indiziert ist. Gegebenenfalls sollte auf ein Präparat mit niedriger Wirkstoffstärke umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Parästhesien) ist die Dosierung zu überprüfen und das Medikament ggf. abzusetzen. Periphere sensorische Neuropathien wurden bei langfristiger Einnahme (mehr als 6-12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B_6 sowie bei kurzfristiger Einnahme (länger als 2 Monate) von Tagesdosen über 1 g Vitamin B_6 beobachtet.

Sonstige Bestandteile
Neuro-ratiopharm® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vitamin B_6 setzt die Wirkung von Levodopa herab, wenn Levodopa ohne Decarboxylasehemmer angewendet wird.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Vitamin B_6 mit Cycloserin, Isoniazid (INH), D-Penicillamin, Hydralazin oder oralen Kontrazeptiva ist der Bedarf an Vitamin B_6 erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B_1 1,4-1,6 mg und für Vitamin B_6 2,4-2,6 mg. In der Schwangerschaft dürfen diese Dosierungen nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin-B_1- und B_6-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosen bislang nicht belegt ist.

Vitamin B_1 und B_6 gehen in die Muttermilch über. Hohe Dosen von Vitamin B_6 können die Milchproduktion hemmen.
Eine Anwendung dieses Präparates während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

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

Neuro-ratiopharm® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (Schweißausbrüche, Tachykardie, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria).

Bei langfristiger Einnahme (mehr als 6-12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B_6 sowie bei kurzfristiger Einnahme (länger als 2 Monate) von Tagesdosen über 1 g Vitamin B_6 können periphere sensorische Neuropathien (Parästhesien) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Vitamin B_1
Thiamin besitzt eine große therapeutische Breite. Sehr hohe Dosen (über 10 g) haben eine ganglienblockierende Wirkung und unterdrücken curareähnlich die neuronale Reizübertragung.

Vitamin B_6
Das toxische Potential von Vitamin B_6 ist als sehr gering anzusehen. Bei langfristiger Einnahme (mehr als 6-12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B_6 sowie bei kurzfristiger Einnahme (länger als 2 Monate) von Tagesdosen über 1 g Vitamin B_6 können periphere sensorische Neuropathien (Parästhesien) auftreten.
Bei Menschen, die mehr als 2 g Vitamin B_6 täglich eingenommen haben, sind folgende Symptome beobachtet worden: Neuropathien mit Ataxie, Sensibilitätsstörungen, zerebrale Konvulsionen mit Änderungen des EEG, hypochrome Anämie und seborrhoische Dermatitis.

Therapie von Intoxikationen
Bei Intoxikationen gibt es keine substanzspezifischen Gegenmaßnahmen; es muss symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Neuro-ratiopharm® enthält Vitamin B_1 und Vitamin B_6, die als Koenzyme wirken und für den Stoffwechsel essentielle Substanzen darstellen.
ATC-Code: A11DB01

Thiamin wird im Organismus zum biologisch wirksamen Thiaminpyrophosphat (TPP) und Thiamintriphosphat (TTP) phosphoryliert. TPP greift als Koenzym in wichtige Funktionen des Kohlenhydratstoffwechsels ein. Es ist das Koenzym der Pyruvat-Decarboxylase, der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase und der Transketolase. Im Pentosephosphatzyklus ist TPP an der Übertragung von Aldehydgruppen beteiligt.

Auf Grund tierexperimenteller Ergebnisse kann von Vitamin B_1 eine antinozizeptive Wirkung erwartet werden. Aus der Behandlung von Alkoholikern ist ein positiver Einfluss auf Transketolasen als Aktivierungsfaktoren bekannt. Die Wirksamkeit hoch dosierter Gaben von Vitamin B_1 bei der Wernicke-Enzephalopathie wird hervorgehoben und als Hinweis auf eine Wirkung des Vitamins im ZNS gewertet. Andererseits wird festgestellt, dass bei fortbestehender Einwirkung der Noxe die Gabe von Vitamin B_1 keinen Einfluss hat.

Vitamin B_6 ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5'-Phosphat, PALP) das Koenzym 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 sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Vitamin B_6 greift an 4 verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B_6 die α-Amino-β-Ketoadeninsäurebildung.

Vitamin B_6 beeinflusst die Kalt-Warm-Perzeption und hat einen positiven Einfluss bei Ausfällen motorischer, sensibler und vegetativer Nervenfasern.

Vorkommen und Bedarfsdeckung
Vitamin B_1 und seine phosphorylierten Derivate sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Pflanzen und einige Mikroorganismen sind thiaminautotroph. Der Mensch zählt zu den thiaminheterotrophen Organismen mit einem Körperbestand an Vitamin B_1 von ca. 30 mg. Wegen der hohen Turnover-Rate und begrenzten Speicherung muss Thiamin zur Bedarfsdeckung täglich in ausreichenden Mengen aufgenommen werden. Bei Jugendlichen, älteren Personen, Alkoholikern, längerer Fehl-, Mangel- sowie parenteraler Ernährung ist häufig ein Vitamin-B_1-Defizit nachzuweisen. Der minimale Thiaminbedarf beim Menschen beträgt 0,2-0,3 mg/1.000 kcal. Zur Vermeidung eines Defizits wird eine Vitamin-B_1-Zufuhr für Männer zwischen 1,3 und 1,5, für Frauen zwischen 1,1 und 1,3 mg/Tag empfohlen. In der Schwangerschaft ist der Bedarf um 0,3 mg/Tag und in der Stillzeit um 0,5 mg/Tag erhöht.

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin kommen reichlich in Pflanzen- und Tierprodukten vor. Der Körperbestand des Menschen an Vitamin B6 beträgt 40-150 mg, die tägliche renale Ausscheidung 1,7-2,6 mg und die Turnover-Rate 2,2-2,4 %. Der Bedarf hängt vom Proteinumsatz ab und steigt mit der Eiweißzufuhr. Zur Vermeidung eines Defizits ist eine tägliche Vitamin-B6-Zufuhr bei Männern von 2,3 mg/Tag und bei Frauen von 2,0 mg/Tag erforderlich. In der Schwangerschaft ist der Bedarf um 1,0 mg/Tag und in der Stillzeit um 0,6 mg/Tag erhöht.

Klinische Angaben
Nach den Ernährungsberichten zählen neben anderen, vor allem Vitamin B_1 und Vitamin B_6 zu den kritischen Vitaminen des B-Komplexes. Eine Unterversorgung kann bei Jugendlichen, älteren Personen, chronischem Alkoholismus, nach längerer Fehl- und Mangelernährung, nach Reduktionsdiäten oder längerer parenteraler Ernährung häufig mit biochemischen Methoden nachgewiesen werden.

Anhaltspunkte für einen Vitamin-B_1-Mangel sind u. a. eine erniedrigte Thiaminkonzentration im Vollblut und Plasma, eine verminderte Thiaminausscheidung im Urin, ein Abfall der Transketolase und der Anstieg des Transketolase-Aktivierungskoeffizienten der Erythrozyten.

Anhaltspunkte für einen Vitamin-B_6-Mangel sind u. a. eine erhöhte Xanthurenausscheidung nach Tryptophanbelastung, eine verminderte Ausscheidung von 4-Pyridoxinsäure, erniedrigte Serumwerte für Pyridoxin und Pyridoxinsäure-5-phosphat und ein erhöhter erythrozytärer Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivierungskoeffizient.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vitamin B_1
Für oral zugeführtes Vitamin B_1 wird ein dosisabhängiger dualer Transportmechanismus angenommen:
- eine aktive Resorption bis zu Konzentrationen < 2 µmol
- eine passive Diffusion bei Konzentrationen > 2 µmol

Für die Passage durch die Darmmukosa wird ein Carrier-Mechanismus vermutet, während der Übergang von der Serosaseite in das Blut Na^+- bzw. ATPase-abhängig ist. Zur Resorption müssen von den phosphorylierten Thiamin-Derivaten durch Phosphatasen die Phosphatreste abgespalten werden. Die Resorption ist in der Duodenalschleife am größten, geringer im oberen und mittleren Dünndarm. Vitamin B_1 wird mit einer kurzen Halbwertszeit von 3,8 Stunden eliminiert.
Hauptausscheidungsprodukte sind Thiamincarbonsäure, Pyramin, Thiamin und eine Reihe bisher nicht

identifizierter Metaboliten. Je höher die orale Vitaminzufuhr ist, desto mehr Thiamin wird innerhalb von 4-6 Stunden eliminiert.

Vitamin B_6
Vitamin B_6 und seine Derivate werden zu ca. 70 % hauptsächlich im oberen Magen-Darm-Trakt rasch über eine passive Diffusion resorbiert und mit einem Maximum zwischen 2 und 5 Stunden ausgeschieden. Die Halbwertzeit beträgt 3 Stunden, es besteht keine Kumulationsgefahr. Im Blutplasma sind Pyridoxal-5-phosphat und Pyridoxal an Albumin gebunden. Die Transportform ist Pyridoxal. Bei der Passage durch die Zellmembran wird an Albumin gebundenes Pyridoxal-5-phosphat durch eine alkalische Phosphatase zu Pyridoxal hydrolysiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität
Beim Tier bewirken sehr hohe Dosen von Vitamin B_1 Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf. Die orale Verabreichung von 150-200 mg Vitamin B_6 (Pyridoxinhydrochlorid) pro kg KG/Tag über einen Zeitraum von 100-107 Tagen verursachte bei Hunden Ataxien, Muskelschwäche, Gleichgewichtsstörungen sowie degenerative Veränderungen der Axone und Myelinscheiden. Ferner sind im Tierversuch nach hohen Vitamin-B_6-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B_1 und B_6 nicht zu erwarten.
Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B_1 und Vitamin B_6 liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität
Vitamin B_1 wird aktiv in den Foetus transportiert. Die Konzentrationen in Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin-B_1-Konzentrationen. Zu Auswirkungen von höheren Dosen als der empfohlenen Tageszufuhr von Vitamin B_1 auf Embryonal- und Fetalentwicklung des Menschen liegen bislang keine Erfahrungen vor.
Hohe Dosen von Vitamin B_1 wurden im Tierversuch unzureichend untersucht.
Vitamin B_6 ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen. Vitamin B_6 ist im Tierversuch unzureichend geprüft. In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential. Bei männlichen Ratten führte die Gabe von sehr hohen Dosen von Vitamin B_6 zu Spermatogeneseschäden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (Ph.Eur.), Maisstärke (Ph.Eur.), Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hochdisperses Siliciumdioxid (Ph.Eur.), Talkum (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171) (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 50 Filmtabletten
Packung mit 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

46328.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. Januar 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig