

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Neuro STADA® 100 mg/100 mg Filmtabletten.

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 100 mg Thiaminchloridhydrochlorid (Ph.Eur.) (Vitamin B₁) und 100 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B₆).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß bis leicht gelbliche, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B₁ und B₆.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1–3-mal täglich 1 Filmtablette (entsprechend 100–300 mg Vitamin B₁/Vitamin B₆ pro Tag) ein.

Art und Dauer der Anwendung

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

Nach Ablauf von spätestens 4 Wochen sollte der behandelnde Arzt entscheiden, ob die Gabe von Vitamin B₁ und Vitamin B₆ in der hier vorliegenden hohen Konzentration weiter indiziert ist. Gegebenenfalls sollte auf ein Präparat mit niedrigerer Wirkstoffstärke umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

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 sowie bei kurzfristiger Einnahme (länger als 2 Monate) von Dosen über 1 g/Tag beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Therapeutische Dosen von Vitamin-B₆ können die Wirkung von L-Dopa abschwächen.

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

Thiamin wird durch 5-Fluorouracil inaktiviert, da 5-Fluorouracil kompetitiv die Phosphorylierung von Thiamin zu Thiaminpyrophosphat hemmt.

Antazida, Alkohol und schwarzer Tee vermindern die Resorption von Thiamin. Thiamin kann bei gleichzeitigem Genuß sulfithaltiger Getränke, wie z. B. Wein, abgebaut werden.

Bei Langzeitbehandlung mit Furosemid kann ein Thiamindefizit durch vermehrte renale Ausscheidung entstehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

In der Schwangerschaft und Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 1,4–1,6 mg und für Vitamin B₆ 2,4–2,6 mg. In der Schwangerschaft dürfen diese Dosierungen nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B₁- und B₆-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosen bislang nicht belegt ist.

Stillzeit

Vitamin B₁ und B₆ gehen in die Muttermilch über. Hohe Dosen von Vitamin B₆ 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

Bisher sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt geworden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Bei längerfristiger Überdosierung von Vitamin B₆ (länger als 2 Monate in einer Dosierung über 1 g/Tag) können neurotoxische Wirkungen auftreten.

Die langfristige Einnahme (mehr als 6–12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg kann eine periphere sensorische Neuropathie hervorrufen (siehe Pkt. 4.4).

Herzkrankungen

Sehr selten: Tachykardie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Schweißausbrüche, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria.

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 einer Überdosierung

Vitamin B₁

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

Vitamin B₆

Das toxische Potential von Vitamin B₆ ist als sehr gering anzusehen. Aber auch Dosen von 50 mg Vitamin B₆ pro Tag können über längere Zeit (Monate bis Jahre) neurotoxisch im Sinne einer Neuropathie wirken. Bei kontinuierlicher Anwendung von Vitamin B₆ über 2 Monate hinaus, in Dosen von über 1 g/Tag, können neurotoxische Nebenwirkungen auftreten.

Bei Menschen, die mehr als 2 g Vitamin B₆ täglich eingenommen haben, sind folgende Symptome beobachtet worden: Neuropathien mit Ataxie, Sensibilitätsstörungen, zerebrale Konvulsionen mit Änderungen des EEG, hypochrome Anämie und seborrhoische Dermatitis.

Therapie einer Überdosierung

Wenn akut Dosen von Vitamin B₆ über 150 mg/kg Körpergewicht eingenommen wurden, werden induzierte Emesis und die Gabe von Aktivkohle empfohlen. Eine Emesis ist am effektivsten in den ersten 30 Minuten nach Einnahme. Gegebenenfalls sind intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neurotrope Vitamine: Thiamin (Vitamin B₁) und Pyridoxin (Vitamin B₆)
ATC-Code: N07XB52

Neuro STADA® enthält Vitamin B₁ und Vitamin B₆, die als Coenzyme wirken und für den Stoffwechsel essentielle Substanzen darstellen.

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

Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse kann von Vitamin B₁ eine antinozizeptive Wirkung erwartet werden. Aus der Behandlung von Alkoholikern ist ein positiver Einfluss auf Transketolasen als Aktivierungsfaktoren bekannt. Die Wirksamkeit hochdo-

sierter Gaben von Vitamin B₁ 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 B₁ keinen Einfluss hat.

Vitamin B₆ ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxyl-5'-Phosphat, PALP) das Coenzym einer Vielzahl von Enzymen, die in den gesamten nichtoxidativen 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 Synthese der Aminosäuren beteiligt. Vitamin B₆ greift an verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B₆ die alpha-Amino-beta-Ketoadensäurebildung. Vitamin B₆ beeinflusst die Kalt-Warm-Perzeption und hat einen positiven Einfluss bei Ausfällen motorischer, sensibler und vegetativer Nervenfasern.

Vorkommen und Bedarfsdeckung

Vitamin B₁ 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 B₁ 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 B₁-Defizit nachzuweisen. Der minimale Thiaminbedarf beim Menschen beträgt 0,2–0,3 mg/1000 kcal. Zur Vermeidung eines Defizits wird eine Vitamin-B₁-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 B₁ und Vitamin B₆ 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 nach-

gewiesen werden. Anhaltspunkt für einen Vitamin-B₁-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-B₆-Mangel sind u.a. eine erhöhte Xanthuren-Ausscheidung nach Tryptophanbelastung, eine verminderte Ausscheidung von 4-Pyridoxinsäure, erniedrigte Serumwerte für Pyridoxin und Pyridoxinsäure-5-phosphat und ein erhöhter erythrozytärer Glutamat-Oxylacetat-Transaminase-Aktivierungskoeffizient.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vitamin B₁

Für oral zugeführtes Vitamin B₁ wird ein dosisabhängiger dualer Transportmechanismus angenommen

- eine aktive Resorption bis zu Konzentrationen von $\leq 2 \mu\text{mol}$
- eine passive Diffusion bei Konzentrationen $\leq 2 \mu\text{mol}$

Für die Passage durch die Darmmukosa wird ein Carrier-Mechanismus vermutet, während der Übergang von der Serosa-seite 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. 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 B₆

Vitamin B₆ 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 Halbwertszeit 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 Pkt. 4.9 Überdosierung.

Chronische Toxizität

Beim Tier bewirken sehr hohe Dosen von Vitamin B₁ Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf. Die orale Verabreichung von 150–200 mg Vitamin B₆ (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-B₆-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B₁ und B₆ nicht zu erwarten. Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B₁ und Vitamin B₆ liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Vitamin B₁ wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen im Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin-B₁-Konzentrationen. Zu Auswirkungen von höheren Dosen als der empfohlenen Tageszufuhr von Vitamin B₁ auf Embryonal- und Fetalentwicklung des Menschen liegen bislang keine Erfahrungen vor. Hohe Dosen von Vitamin B₁ wurden im Tierversuch unzureichend untersucht.

Vitamin B₆ ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen. Vitamin B₆ ist im Tierversuch unzureichend geprüft. In einer Embryotoxizität 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 Spermatogeneschäden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Hypromellose, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), vorverkleisterte Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblister.

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

Vertrieb

STADA Consumer Health Deutschland GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
www.stada.de

STADA

Neuro STADA®

8. Zulassungsnummer

46327.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

04.01.2000/24.09.2012

10. Stand der Information

September 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin