

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neuro-Lichtenstein N

100 mg/100 mg überzogene Tabletten

Wirkstoffe: Thiaminchloridhydrochlorid und Pyridoxinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält:

100 mg Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B₁)

100 mg Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B₆)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Lactose, Sucrose, Glucose und Macrogolglycerolhydroxystearat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette.

Rosafarbene, runde, bikonvexe, überzogene Tablette.

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-mal täglich 1 überzogene Tablette Neuro-Lichtenstein N ein.

Bei manifestem nachgewiesenem Mangel kann nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt die Dosis auf bis zu 3-mal täglich 1 überzogene Tablette erhöht werden.

Überzogene Tabletten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit vor oder nach den Mahlzeiten einnehmen.

Nach Ablauf von spätestens 4 Wochen sollte der behandelnde Arzt entscheiden, ob die Gabe von Vitamin B₁ und B₆ in der hier vorliegenden hohen Konzentration weiter indiziert ist. Gegebenenfalls sollte auf ein Präparat mit niedrigerer Wirkstoffstärke umgestellt werden, um das mit Vitamin B₆ assoziierte Neuropathierisiko zu senken.

Hinweis für Diabetiker

1 überzogene Tablette enthält 199,53 mg verwertbare Mono- und Disaccharide, entsprechend 0,017 BE.

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

Vitamin B₆ kann schon in Tagesdosen ab 50 mg über längere Zeit (Monate bis Jahre) Neuropathien hervorrufen.

Die hauptsächliche Folge eines chronischen Missbrauchs von Vitamin B₆ ist die sensorische axonale Neuropathie, welche bei der Einnahme von hohen Dosen Vitamin B₆ über einen langen Zeitraum (über Monate bis Jahre) auftreten kann. Die Symptome schließen ein: Taubheitsgefühl und Verschlechterung der Wahrnehmung des Lagesinns, Zittern der distalen Gliedmaßen und eine allmählich fortschreitende sensorische Ataxie (Koordinationsprobleme). Die Beeinträchtigungen sind im Allgemeinen reversibel, sobald die Exposition beendet wird.

Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Parästhesien) ist die Dosierung zu überprüfen und das Medikament gegebenenfalls abzusetzen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Neuro-Lichtenstein N nicht einnehmen.

Macroglycerolhydroxystearat kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Neuro-Lichtenstein N wird wie folgt beeinflusst:

Abschwächung der Wirkung

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

Thiamin (Vitamin B₁) 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.

Neuro-Lichtenstein N beeinflusst die Wirkung folgender Arzneimittel:

Vitamin B₆ in Tagesdosen ab 5 mg kann die Wirkung von Levodopa herabsetzen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin B₁ 1,4 bis 1,6 mg und von Vitamin B₆ 2,4 bis 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 bisher nicht belegt ist.

Vitamin B₁ und B₆ gehen in die Muttermilch über. Daher darf Neuro-Lichtenstein N nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung während der Stillzeit angewendet werden.

In der Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin B₁ 1,4 bis 1,6 mg. Die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosen von Vitamin B₁ ist

bislang nicht belegt. Vitamin B₆ wird während der Stillzeit als verträglich angesehen. In Anbetracht der nur begrenzt vorliegenden Daten zur maximal empfohlenen Tagesdosis von Vitamin B₆ während der Stillzeit wird empfohlen, bei stillenden Frauen maximal 20 mg Vitamin B₆ pro Tag zu verabreichen. 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

Neuro-Lichtenstein N hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt:	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr selten kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen (Schweißausbrüche, Tachykardie, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria, Schockzustände).

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 und eine periphere sensorische Neuropathie hervorrufen (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 einer Überdosierung

Bei der vorliegenden oralen Anwendung ist infolge der großen therapeutischen Breite von Vitamin B₁ bisher keine Überdosierung bekannt geworden.

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 von Vitamin B₆ 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.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Wenn akut Vitamin-B₆-Dosen 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: Vitamine, Kombinationen,
ATC-Code: A11DB01.

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 Turn-over-Rate und der begrenzten Speicherung muss Thiamin zur Bedarfsdeckung täglich in ausreichenden Mengen aufgenommen werden. Bei Jugendlichen, älteren Personen, Alkoholikern, längerer Fehl-, Mangel- sowie parenteraler Ernährung wird häufig ein Vitamin-B₁-Defizit nachgewiesen. Der minimale Thiaminbedarf beim Menschen beträgt 0,2 bis 0,3 mg/1.000 kcal. Zur Vermeidung eines Defizits wird eine tägliche Vitamin-B₁-Zufuhr für Männer zwischen 1,3 und 1,5 und für Frauen zwischen 1,1 und 1,3 mg/Tag empfohlen. In der Schwangerschaft ist die Zulage von 0,3 mg und in der Stillzeit von 0,5 mg/Tag erforderlich.

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 das Coenzym der Pyruvat-Decarboxylase, der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase und der Transketolase. Im Pentosephosphatzyklus ist TPP an der Übertragung von Aldehydgruppen beteiligt.

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

Vitamin B₆ ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5-phosphat, PAPL) 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) und durch Transaminierung an anabolen und katabolen Stoffwechselfvorgängen 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 Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B₆ die α -Amino- β -Ketoacidbildung.

Nach den Ernährungsberichten zählen neben anderen vor allem Vitamin B₁ und Vitamin B₆ zu den kritischen Vitaminen des B-Komplexes. Eine Unterversorgung kann häufig mit biochemischen Methoden bei Jugendlichen, älteren Personen, chronischem Alkoholismus, nach längerer Fehl- und Mangelernährung, nach Reduktionsdiäten oder längerer parenteraler

Ernährung nachgewiesen werden. Anhaltspunkte für einen Vitamin-B₁-Mangel sind u. a. erniedrigte Thiaminkonzentrationen im Vollblut und Plasma, verminderte Thiaminausscheidungen im Urin, Abfall der Transketolase und Anstieg des Transketolase-Aktivierungskoeffizienten der Erythrozyten. Anhaltspunkte für Vitamin-B₆-Mangel sind u. a. erhöhte Xanthurenausscheidungen nach Tryptophanbelastung, verminderte Ausscheidung von 4-Pyridoxinsäure, erniedrigte Serumwerte für Pyridoxin und Pyridoxinsäure-5-phosphat, erhöhter erythrozytärer Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivierungskoeffizient.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für oral zugeführtes Vitamin B₁ wird ein dosisabhängiger dualer Transportmechanismus angenommen, eine aktive Resorption bis zu Konzentrationen $\leq 2 \mu\text{mol}$ und eine passive Diffusion bei Konzentrationen $\geq 2 \mu\text{mol}$. 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 Thiaminderivaten 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, desto mehr Thiamin wird innerhalb 4 bis 6 Stunden eliminiert.

Vitamin B₆ und seine Derivate werden hauptsächlich im oberen Magen-Darm-Trakt rasch über eine passive Diffusion resorbiert und innerhalb von 2 bis 5 Stunden ausgeschieden. Im Blutplasma sind Pyridoxal-5-phosphat und Pyridoxal an Albumin gebunden. Die Transportform ist Pyridoxal. Zur Passage der Zellmembran wird an Albumin gebundenes Pyridoxal-5-phosphat hydrolysiert. Für beide Vitamine ist bei oraler Gabe eine ausreichende Resorption nachgewiesen. Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse kann bei Vitamin B₁ 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 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 beeinflusst die Kalt-Warm-Perzeption und hat einen positiven Einfluss bei Ausfällen motorischer, sensibler und vegetativer Nervenfasern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 bis 200 mg Vitamin B₆ (Pyridoxinhydrochlorid)/kg KG/Tag über einen Zeitraum von 100 bis 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.

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B₁ und B₆ nicht zu erwarten.

Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potenzial von Vitamin B₁ und B₆ liegen nicht vor.

Vitamin B₁ wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen im Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin-B₁-Konzentrationen. 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 Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Lactose-Monohydrat, Talkum, mikrokristalline Cellulose, Cellulosepulver, Povidon K 25, langkettige Partialglyceride, Calciumbehenat (DAB).

Überzug:

Sucrose, Talkum, Calciumcarbonat, weißer Ton, arabisches Gummi, Titandioxid, Glucose-Sirup, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke, Povidon VA 64, Povidon K 25, Montanglycolwachs, Macrogol 6.000, Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.), Erythrosin (E 127).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung.

Packungen mit 50 und 100 überzogenen Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

Mitvertrieb

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

6855055.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. Mai 2003

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).