RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 30/05/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VITAMINE B1 B6 BAYER, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de thiamine (vitamine B1)..... 250 mg
Chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6)..... 35 mg
pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE.
Voie orale.
1 à 4 comprimés par jour à répartir dans la journée.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler, sans les croquer, avec un verre d'eau.
La durée du traitement sera limitée à 4 semaines.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
En association avec la lévodopa (voir rubrique 4.5),
Grossesse et allaitement,
Insuffisance rénale ou hépatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il ne faut pas dépasser la dose ni la durée de traitement recommandées.

En cas d'association avec d'autres médicaments contenant de la pyridoxine, tenir compte des doses totales administrées.

Une consommation abusive de pyridoxine peut être responsable d'une neuropathie sensorielle qui survient lors de l'utilisation à fortes doses de pyridoxine (> 200 mg / j) pendant une longue période (plusieurs mois voire années). Celle-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Lévodopa : la pyridoxine augmente le métabolisme de la lévodopa, réduisant son activité antiparkinsonienne. Cependant cette interaction ne se produit pas lorsque la lévodopa est utilisée de façon concomitante avec un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique (carbidopa).

Eviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase.

Autres interactions :

Vitamine B1 (thiamine)

Le 5-fluorouracile inhibe l'activité de la thiamine (vitamine B1).

Vitamine B6 (pyridoxine)

Plusieurs médicaments interfèrent avec la pyridoxine (vitamine B6) et pourraient conduire à une diminution des taux de pyridoxine, parmi ceux-ci :

- L'isoniazide
- La D-penicillamine
- Les contraceptifs oraux
- L'alcool

La pyridoxine (vitamine B6) peut diminuer l'efficacité des médicaments suivants :

- Altrétamine
- Phénobarbital
- Phénytoine

L'administration concomitante d'amiodarone et de pyridoxine peut exacerber la photosensibilité induite par l'amiodarone.

Interaction avec les examens paracliniques :

Vitamine B1

La thiamine peut induire des faux positifs dans le test de détermination de l'urobilinogène utilisant le réactif d'Ehrlich.

A forte dose, la thiamine peut interférer dans la détermination des concentrations sériques de théophylline par méthode spectrophotométrique.

Vitamine B6

La pyridoxine peut induire des faux positifs dans le test de détermination de l'urobilinogène utilisant le réactif d'Ehrlich.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La présence de vitamine B1 conditionne la conduite à tenir avec ce médicament en cas de grossesse.

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, par mesure de précaution, ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

En l'absence de données, ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

A ce jour, il n'existe pas de preuve suggérant un effet délétère de ce médicament sur la reproduction.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vitamine B1 B6 Bayer, comprimé pelliculé n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables listés sont basés sur des déclarations spontanées. Ces effets étant rapportés de façon volontaire, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence.

Affection du système immunitaire : réactions allergiques, réactions anaphylactiques et choc anaphylactique.

Réactions d'hypersensibilité avec manifestations cliniques et de laboratoire dont syndrome asthmatique, réactions légères à modérées affectant la peau et/ou les voies respiratoires, le tractus gastro-intestinal et/ou le système cardiovasculaire. Les symptômes peuvent inclure rash, urticaire, angioedèmes, démangeaisons et détresse cardio-respiratoire. Des réactions graves, incluant un choc anaphylactique, ont été rapportées.

En cas de réaction allergique, le traitement doit être arrêté et il faut consulter un professionnel de santé

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réaction de photosensibilité, éruption, érythème cutané, prurit, urticaire et dermatite bulleuse.

Affections gastro-intestinales : diarrhées, dyspepsie, douleurs gastro-intestinales et abdominales, nausées, vomissements.

Liés à la vitamine B6 :

Affection du rein et des voies urinaires : une odeur désagréable des urines peut être observée.

Affections du système nerveux : neuropathie périphérique et polyneuropathie, paresthésie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de preuve que ce médicament peut conduire à un surdosage lorsqu'il est utilisé selon les recommandations.

Les symptômes de surdosage comprennent nausées, céphalées, neuropathie sensorielle et/ou périphérique, syndrome neuropathique, paresthésie, somnolence, augmentation des ASAT et diminution des concentrations en acide folique.

Les effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vitamine B1 en association à la vitamine B6, code ATC : A11DB.

Apport de chlorhydrate de thiamine (Vitamine B1) et de chlorhydrate de pyridoxine (Vitamine B6) par voie orale.

Les substances actives de ce médicament sont d'une importance vitale pour la production d'énergie par les cellules et dans le métabolisme des protéines et des acides nucléiques.

Vitamine B1 :

Le pyrophosphate de thiamine (TPP), la forme coenzymatique de la vitamine B1, est impliqué dans deux principales réactions métaboliques : la décarboxylation des acides ?-cétoniques (par exemple, pyruvate, ?-cétoglutarate et céto-acides à chaîne ramifiée) et la transcétolisation (par exemple entre hexose et pentoses phosphate). Par conséquent, le principal rôle physiologique de la vitamine B1 est en tant que co- enzyme dans le métabolisme des glucides, où le

TPP est nécessaire pour plusieurs étapes de la dégradation du glucose pour fournir de l'énergie.

Outre son rôle métabolique comme coenzyme, la vitamine B1 joue un rôle dans la fonction des neurotransmetteurs et dans la conduction nerveuse.

À fortes doses, la vitamine B1 supprime la transmission des stimuli nerveux et peut donc avoir un effet analgésique, en particulier en association avec les vitamines B6 et B12.

Les premiers stades de la carence en vitamine B1 peuvent être accompagnés par des symptômes non spécifiques qui peuvent être négligés ou facilement mal interprétés. Les signes cliniques de la carence comprennent l'anorexie ; la perte de poids ; les troubles mentaux tels que apathie, altération de la mémoire à court terme, confusion et irritabilité ; une faiblesse musculaire ; et des effets cardiovasculaires tels qu'une hypertrophie cardiaque.

Les situations fréquemment accompagnées d'une carence en vitamine B1 marginale et nécessitant une supplémentation incluent une consommation excessive d'alcool, des apports en glucides élevés et un effort physique important.

Insuffisance cardiaque, faiblesse musculaire, neuropathie périphérique et centrale sont les conséquences fonctionnelles d'une carence sévère en vitamine B1. Les manifestations cliniques du Béri-Béri (carence sévère en vitamine B1) varient avec l'âge. Les adultes peuvent présenter les formes sèches (paralytiques ou neurologiques), humides (cardiaques), ou cérébrales (Syndrome de Wernicke- Korsakoff) de Béri-Béri. Ces situations doivent être rapidement traitées avec de la vitamine B1. Une carence sévère en vitamine B1 dans les pays industrialisés est possiblement liée à une consommation d'alcool importante avec une alimentation limitée. Dans ces cas, des complications rénales et cardiovasculaires peuvent menacer le pronostic vital.

Vitamine B6 :

La vitamine B6 est un coenzyme pour plus de 100 enzymes impliquées dans le métabolisme des acides aminés et des protéines, incluant les transaminases, décarboxylases, racémases et déshydratases.

Elle est un coenzyme pour la ? – aminolévulinate synthase qui catalyse la première étape de biosynthèse de l'hème, et pour la cystathionine ?- synthase et la cystathioninase, les enzymes impliquées dans la voie de transsulfuration de l'homocystéine en cystéine. La plupart de la vitamine B6 de l'organisme se trouve liée à phosphorylase dans les muscles.

Un taux élevé de renouvellement des acides aminés est essentiel pour le fonctionnement efficace du système nerveux central; un apport adéquat en vitamine B6 est donc nécessaire. Elle joue un rôle important dans la synthèse des amines biogéniques et des neurotransmetteurs dans le cerveau. La conversion de l'acide glutamique en GABA (un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central) nécessite la vitamine B6 en tant que coenzyme. La vitamine B6 est également nécessaire pour la conversion de la tyrosine en dopamine et noradrénaline, du tryptophane en 5- hydroxytryptamine et de l'histidine en histamine.

Les symptômes cliniques classiques de la carence en vitamine B6 comprennent:

- Lésions cutanées et des muqueuses, par exemple dermatite séborrhéique, glossite et érosions buccale.
- Névrite périphérique avec dégénérescence nerveuse conduisant à des troubles sensoriels, polyneuropathies.
- Convulsions cérébrales avec anomalies à l'électroencéphalogramme.
- Anémie hypochrome microcytaire, altération de la croissance et de la maturation des lymphocytes, production d'anticorps et activation des lymphocytes T.
- Dépression et confusion.
- Altération de la fonction plaquettaire et des mécanismes de la coagulation.

La carence en vitamine B6 est également observée car de nombreux médicaments sont des antagonistes de la pyridoxine. Parmi eux:

- Isoniazide, un antituberculeux
- D-pénicillamine, un agent de chélation du cuivre
- Contraceptifs oraux.
- Alcool.

Les autres causes d'une carence en vitamine B6 sont des pathologies telles que l'asthme, le diabète, les troubles rénaux, les pathologies cardiaques et le cancer du sein. Certaines affections sont traitées par des doses plus

élevées de vitamine B6 (syndrome prémenstruel, syndrome du canal carpien, dépressions, et neuropathie diabétique). La vitamine B6 à des doses comprises entre 30-100 mg / jour est généralement prescrite en première intention dans le traitement des nausées et vomissements au cours de la grossesse. La vitamine B6 en des doses adéquates protège également les patients contre les effets secondaires de la radiothérapie.

En résumé, la vitamine B1 est essentielle dans le métabolisme des glucides et joue un rôle important dans la décarboxylation des acides ?-cétoniques. Outre son rôle métabolique en tant que coenzyme, la vitamine B1 joue un rôle dans la fonction des neurotransmetteurs et la conduction nerveuse.

La vitamine B6 (pyridoxine et composés apparentés) fonctionne comme une coenzyme dans le métabolisme des acides aminés, du glycogène, des lipides, et dans la synthèse de l'hème et des acides nucléiques.

Les symptômes classiques de la carence en vitamine B6 sont les lésions cutanées et des muqueuses (par exemple dermatite séborrhéique), l'anémie microcytaire, les convulsions cérébrales et la dépression et la confusion.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il n'y a pas d'étude spécifique à ce médicament mais les propriétés pharmacocinétiques de chaque substance active prise individuellement ont été largement documentées.

Vitamine B1 (ou thiamine ou aneurine) :

Absorption

La thiamine est rapidement absorbée au niveau de l'intestin grêle. Elle diffuse dans tous les tissus. Elle n'est pas stockée même en cas d'excès d'apport. Il existe deux mécanismes, l'un médié par un transporteur à faible concentrations physiologiques (< 2 µM), l'autre par diffusion passive à des concentrations plus élevées. L'absorption est généralement forte, mais l'absorption intestinale chez l'homme limite la vitesse.

Les besoins en vitamine B1 sont directement corrélés aux apports glucidiques : 0,5 mg pour 1000 calories. Une alimentation riche en calories, en particulier riche en glucides, augmente en conséquence les besoins en thiamine.

Distribution

La quantité moyenne de vitamine B1 chez l'adulte est de 30 mg. En général, le cœur a la plus haute concentration (0,28 à 0,79 mg pour 100 g), suivi par les reins (0,24 à 0,58), le foie (0,20 à 0,76) et le cerveau (0,14 à 0,44). Dans la moelle épinière et le cerveau, le taux de vitamine B1 est environ le double de celui des nerfs périphériques. Le taux de vitamine B1 dans le sang total varie entre 5 et 12 µg par 100 ml, 90 % se situant dans les globules rouges et les leucocytes. Les leucocytes ont une concentration 10 fois supérieure à la concentration dans les globules rouges.

La vitamine B1 a un taux de renouvellement relativement élevé dans le corps humain et n'est stockée en grandes quantités pour une période de temps donnée dans aucun tissu. Par conséquent, un apport en continu est nécessaire. Un apport insuffisant sur des périodes relativement courtes peut conduire à des signes biochimiques de carence, suivis par des signes cliniques. Lorsque la prise est d'environ 60 µg par 100 g de poids corporel (soit 42 mg par 70 kg) et que le taux de vitamine B1 dans le corps atteint 2 µg/g (soit 140 mg par 70 kg), un plateau est atteint dans la plupart des tissus.

Le transport de la vitamine B1 à travers la barrière hémato-encéphalique implique également deux mécanismes différents. Le mécanisme saturable de la barrière hémato-encéphalique diffère cependant du mécanisme dépendant de l'énergie décrit dans l'intestin, et du système de transport actif décrit dans les cellules du cortex cérébral, qui peuvent dépendre des phosphatases liées à la membrane.

La distribution immunohistochimique de la TTP suggère qu'elle joue un rôle dans la conduction nerveuse.

Biotransformation

La thiamine par voie orale (ou parentérale) est rapidement métabolisée en diphosphate et dans une moindre mesure en esters triphosphate dans les tissus. Toute la vitamine B1 en excès par rapport aux besoins dans les tissus et à la capacité de liaison et de stockage est rapidement excrétée dans les urines. Chez le rat, il a été montré qu'un apport de 10 µg par 100 mg de poids corporel (soit 7 mg par 70 kg) de thiamine par voie parentérale est adéquat pour la croissance mais entraine un taux plus bas que la normale dans les tissus. La stimulation nerveuse provoque la libération de thiamine ou du monophosphate avec une diminution concomitante des tri- et diphosphates.

Élimination

La vitamine B1 est éliminée dans les urines. Chez l'homme, il y a une légère augmentation de l'élimination urinaire de la vitamine B1 lorsque des doses orales supérieures à 2,5 mg sont administrées. La demi-vie de la vitamine B1 dans l'organisme est de 10 à 20 jours. En plus de la vitamine B1 libre et d'une petite quantité de diphosphate de thiamine, de thiochrome, et de disulfure de thiamine, environ 20 ou plus métabolites de la vitamine B1 ont été retrouvés dans les urines de rats et chez l'homme, mais seulement 6 ont été réellement identifiés. La proportion

relative de métabolites de la vitamine B1 éliminés augmente avec la diminution de l'apport en vitamine B1.

Vitamine B6 :

Absorption

Les différentes formes alimentaires de vitamine B6 sont absorbées par les cellules de la muqueuse intestinale par la diffusion passive liée la phosphorylation principalement dans jéjunum et l'iléon (intestin) ; la capacité est donc grande.

Distribution

Les formes de vitamine B6 sont métabolisées dans le foie, les érythrocytes et d'autres tissus en phosphate de pyridoxal (PLP) et phosphate de pyridoxamine (PMP). Ces composés sont distribués dans les tissus animaux, mais aucun n'est stocké. Un grand pourcentage de la vitamine B6 de l'organisme est retrouvé dans la phosphorylase, l'enzyme qui transforme le glycogène en glucose 1-phosphate. Environ la moitié de la vitamine B6 retrouvée dans l'organisme est représentée par la phosphorylase du muscle squelettique. Le PLP est présent dans le plasma en tant que complexe PLP-albumine et dans les érythrocytes en association avec l'hémoglobine. La concentration en PLP dans les érythrocytes est jusqu'à quatre à cinq fois supérieure à celle dans le plasma.

Biotransformation

Le PLP et le PMP servent principalement de coenzymes dans les réactions de transamination ; le PLP agit principalement comme cofacteur pour un nombre très élevé d'enzymes impliquées dans la synthèse ou le catabolisme des acides aminés. Le PLP participe également à la décarboxylation et la racémisation d'acides aminés A, dans d'autres transformations métaboliques des acides aminés, et dans le métabolisme des lipides et des acides nucléiques. En outre, il est le coenzyme essentiel pour la glycogène phosphorylase. Le phosphate de pyridoxal est également nécessaire à la synthèse de l'acide ? - aminolévulinique, un précurseur de l'hème.

Élimination

Normalement, le principal produit d'élimination est l'acide 4-pyridoxique, représentant environ la moitié des composés de vitamine B6 dans les urines. A des doses plus élevées de vitamine B6, la proportion des autres formes de vitamine B6 augmente. À des doses très élevées de pyridoxine, une grande partie de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines. La vitamine B6 est probablement également éliminée en proportion limitée dans fèces, bien que la mesure soit difficile en raison de la synthèse microbienne de B6 dans l'intestin.

En résumé, la vitamine B1 est bien absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal par un transporteur et la diffusion passive à des concentrations plus élevées. La vitamine B1 est largement distribuée dans les tissus de l'organisme. La vitamine B1 a une demi -vie plasmatique de 24 heures et n'est pas stockée de façon abondante dans le corps. Un apport excessif de thiamine par ingestion est éliminé dans les urines soit sous forme libre ou soit sous forme de métabolite.

La vitamine B6 est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal. La vitamine B6 est largement distribuée dans tous les tissus de l'organisme. Une fois absorbée la vitamine B6 est convertie sous sa forme de coenzyme actif, le 5-phosphate de pyridoxal. Le muscle est le principal site de stockage du 5-phosphate de pyridoxal. Le principal produit d'élimination de la vitamine B6 est l'acide 4-pyridoxique, représentant environ la moitié des composés de vitamine B6 dans les urines.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'études spécifiques avec ce médicament mais les données de sécurité précliniques de chaque substance active prise individuellement ont été largement documentées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, povidone K90, talc, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Hypromellose 2910/6 cP, dispersion aqueuse d'éthylcellulose à 30% (éthylcellulose, eau purifiée, laurilsulfate de sodium, alcool cétylique), macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/polyéthylène/PVDC/aluminium).
Boîte de 20, 40 ou 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BAYER HEALTHCARE SAS
1 RUE CLAUDE BERNARD
59000 LILLE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 369 098 5 4 : boite de 20 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Alu)
- 34009 369 099 1 5 : boite de 40 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Alu)
- 34009 566 395 2 6 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Alu).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.