

ג' באייר, התשפ"ג

24/04/2023

140338023

צוות רפואי יקר,

הנדון: נוירופתיה פריפרית- תופעת לוואי תלויה מינון אפשרית למוצרים המכילים ויטמין B6 (Pyridoxine)

משרד הבריאות מעוניין להביא לידיעתכם את המידע הבא אודות הסיכון הפוטנציאלי לנוירופתיה במינונים גבוהים ובתקופות שימוש ארוכות של ויטמין B6 (Pyridoxine), להלן עיקרי הדברים:

- תופעת לוואי אפשרית של ויטמין B6 (Pyridoxine) היא נוירופתיה פריפרית, המתאפיינת בתסמינים כגון נימול, עקצוץ ותחושת שריפה בד"כ בכפות הידיים והרגליים.
- תופעת לוואי זו עלולה להופיע לאחר שימוש במינון גבוה או טיפול ממושך בתכשירים המכילים ויטמין B6.
- הקצובה היומית המרבית המומלצת ע"י משרד הבריאות הישראלי היא 100 מ"ג.
- מינון יומי של מעבר ל-100 מ"ג יקבע ע"י רופא לפי שיקולי תועלת מול סיכון. יש לקחת בחשבון את תכולת ויטמין B6 בכלל תוספי התזונה ו/או התכשירים שצורך המטופל.
- יש להנחות את המטופלים לדווח על תסמינים המחשידים לנוירופתיה/החמרה של נוירופתיה במהלך הטיפול מוקדם ככל הניתן.
- לאור האמור, בעלי הרישום של התכשירים בישראל, המכילים יותר ממינון 100 מ"ג לטבליה, הונחו לשווק את תכשיריהם בכפוף למרשם רופא. הנחיה זו תיכנס לתוקף ביולי 2023.
- עלוני התכשירים יעודכנו באזהרה אודות תופעת לוואי זו.

רקע: ויטמין B6 הוא ויטמין מסיס, המתפקד כקו-אנזים במגוון תהליכים ביניהם מטבוליזם של חומצות אמינו, קרבוהידרטים ושומנים. בכמויות גדולות ויטמין זה עלול לגרום לרעילות ולתופעת לוואי של נוירופתיה. קיימים

תיאורי מקרה וספרות מוגבלת אודות התופעה. יש לקחת בחשבון שיתכן תת דיווח, כי תכשירים המכילים ויטמין B6 ניתנים לעיתים לטיפול בכאב נוירולוגי.

מידע רגולטורי : ברשות האירופאית (EMA) משנת 2006 הגבול העליון לצריכה היומית של ויטמין B6 עומד על 25 מ"ג [1]. ברשות האמריקאית (FDA) נקבע גבול עליון לצריכה יומית של 100 מ"ג [2]. בישראל, כמו בארה"ב, עודכן הגבול העליון לצריכה היומית במבוגרים ל-100 מ"ג [3].

במאי 2020 הרשות האוסטרלית פרסמה הודעה בנושא נוירופתיה פריפרית בשימוש במינונים גבוהים או טיפול ממושך בוויטמין B6. הרשות דרשה הוספת אזהרה בתכשירים המכילים יותר מ-50 מ"ג של ויטמין B6 לטבליה, כי יש לפנות לרופא ולהפסיק טיפול עם התפתחות תסמיני נוירופתיה [4].

מידע נוסף : בפרסום מ-1987 בחן Dalton את נושא הניורוטוקסיות ב-172 נשים עם תסמונת קדם וסתית אשר טופלו בוויטמין B6. 103 נשים אשר פיתחו תסמינים נוירולוגיים הושו ל-69 נשים אשר לא פיתחו תסמינים נוירולוגיים תחת השימוש בתכשיר המכיל ויטמין B6. בין הנשים אשר פיתחו תסמינים נוירולוגיים, היו נשים שקיבלו פחות מ-50 מ"ג ליום. המינון הממוצע היומי היה דומה בין שתי הקבוצות ועמד על 117 מ"ג בממוצע, אך משך השימוש היה ארוך יותר בקבוצה עם התסמינים : כ-2.9 שנים מול 1.6 שנים. בסדרת מקרים זו הייתה היעלמות התסמינים עם הפסקת הטיפול (De-challenge חיובי) וחזרת התסמינים ב-4 מטופלות עם החזרת הטיפול (Re-challenge חיובי). אמנם ממצאי המחקר לא היו עקביים עם מחקרים אחרים והתכנון היה חלש, אך ממצאיו מצביעים על התפתחות נוירופתיה במינונים יחסית נמוכים של B6 [5].

בפרסום של Van-Hunsel ועמיתיו מ-2018 הוערכו 90 דיווחים אודות נוירופתיה תחת תכשירים המכילים ויטמין B6. ממצאי הערכה זו היו כי משך הטיפול בדיווחים הוא ממושך (בממוצע 2.2 שנים) וב-38 מקרים דווח מינון גבוה מהצריכה המקסימלית המומלצת באירופה, שהיא 25 מ"ג (ב-27 מהדיווחים המינון לא ידוע). ב-30 מקרים דווח על de-challenge חיובי ובאחד re-challenge חיובי. הערכת סיבתיות הראתה קשר אפשרי בכל הדיווחים (probable -10%, possible 90%). במסקנת המחקרים התופעה קושרה בעיקר למינונים גבוהים ולשימוש ממושך, אך גם במינון נמוך מ-50 מ"ג לא ניתן לשלול קשר [6].

בסקירת ספרות, אשר פורסמה ע"י Carlos ועמיתיו ב-2020 וכללה 9 פרסומים (ביניהם את שני המפורטים לעיל) סיכמו המחקרים כי האפקט הניורוטוקסי של ויטמין B6 הוא נדיר ולרב מתרחש במנות גבוהות ו/או בשימוש ממושך (במינון גבוה מ-500 מ"ג ו/או תקופות שימוש ארוכות מעל 6 חודשים) וכנראה חולף עם הפסקה. עפ"י הסקירה, התסמינים התרחשו תוך חודשיים עד 24 חודשים, כתלות במינון (פחות מ-12 חודשים בד"כ עם מינון גבוה מ-2000 מ"ג ויותר מ-12 חודשים במינונים פחות מ-2000 מ"ג) [7].



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר
אגף הרוקחות | ניהול סיכונים ומידע תרופתי
Risk Management and drug Information Department

בישראל: במחלקה לניהול סיכונים התקבלו דיווחים בודדים הקשורים לשימוש תכשירים רשומים המכילים ויטמין B6, הכוללים תיאור תסמיני נוירופתיה, אך ללא פירוט מינון ומשך הטיפול.

לאור זאת, נערך דיון בוועדה המייעצת לבטיחות הטיפול של המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי באגף הרוקחות בנוגע לחשש מנוירופתיה במינונים גבוהים של ויטמין B6 וסטטוס תכשירים רשומים המכילים ויטמין B6 בישראל. המלצת הוועדה הייתה לשנות סטטוס הרישום של תכשירים המכילים ויטמין B6 במינון של מעל 100 מ"ג (בטבליה) מתרופה לשיווק על ידי רוקח (OTC) לתרופה המחייבת מרשם רופא והכללת אזהרה על תופעות לוואי נוירולוגיות בעלוני התכשירים.

המלצה זו נובעת מההנחה כי התועלת במינונים של 250-500 מ"ג לא בהכרח עולה על הנזק בנטילה של מינונים אלה לתקופה ממושכת וכי המינון המקסימלי היומי המומלץ על ידי משרד הבריאות הישראלי הוא 100 מ"ג. במידה ונדרשים מינונים גבוהים יותר, המינון ותקופת השימוש יקבעו ע"י הרופא עפ"י ההתוויה הרפואית.

ויטמין B6 קיים בתוספי תזונה ובתכשירים רפואיים (רשומים בפנקס התרופות). כיום, רשומים שני תכשירים רפואיים המכילים pyridoxine (ויטמין B6) במינון העולה על 100 מ"ג לטבליה:

- Tribemin (מכיל בנוסף vitamin B1 ו-Vitamin B12) (מכיל בנוסף vitamin B1 ו-Vitamin B12)
- Shalosh (מכיל בנוסף vitamin B1 ו-Vitamin B12) - התכשיר אינו משווק
- B-six.

כמו כן משווקים בארץ תוספי תזונה במינוני ויטמין B6 של עד 200 מ"ג.

התכשירים Tribemin ו-Shalosh מכילים 250 מ"ג Pyridoxine ומותווים למצבים של כאב נוירולוגי, הפרעות מטבוליות וכתוספת של ויטמין B6.

התכשיר B-six מכיל 300 מ"ג Pyridoxine ומיועד לתוספת של ויטמין B6.

משרד הבריאות פנה לבעל הרישום של התכשירים הנ"ל לשינוי סטטוס התכשירים. הנחיה זו תיכנס לתוקף ביולי 2023. עלוני התכשירים יעודכנו בהתאם.

בברכה,

ד"ר עינת גורליק

מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי



המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי ממשיכה לעקב אחר תופעות לוואי ומידע בטיחותי מהארץ ומהעולם. אנא דווחו על תופעות לוואי באמצעות [הקישור לטופס המקוון](#) :

מקורות:

1. [European Food Safety Authority, Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals, February 2006](#)
2. [NIH, Office dietary supplements, Vitamin B6, March 2021](#)
3. [MOH, Division of Nutrition, DRI's – Dietary Reference Intakes, September 2016](#)
4. [TGA, Vitamin B6 \(pyridoxine\), safety advisory- potential for dose – related adverse events, May 2020](#)
5. Dalton K, Dalton MJ. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. Acta Neurol Scand. 1987 Jul;76(1):8-11. doi: 10.1111/j.1600-0404.1987.tb03536.x. PMID: 3630649.
6. van Hunsel F, van de Koppel S, van Puijenbroek E, Kant A. Vitamin B₆ in Health Supplements and Neuropathy: Case Series Assessment of Spontaneously Reported Cases. Drug Saf. 2018 Sep;41(9):859-869. doi: 10.1007/s40264-018-0664-0. PMID: 29737502.
7. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on Safety Profiles of Vitamins B1, B6, and B12: A Narrative Review. Ther Clin Risk Manag. 2020 Dec 22;16:1275-1288. doi: 10.2147/TCRM.S274122. PMID: 33376337; PMCID: PMC7764703.