CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diclovit, 50 mg+50 mg+50 mg+0,25 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka twarda zawiera:

Diklofenak sodowy *(Diclofenacum natricum)*	50,00 mg
Tiaminy chlorowodorek (witamina B_1) *(Thiamini hydrochloridum)*	50,00 mg
Pirydoksyny chlorowodorek (witamina B_6) *(Pyridoxini hydrochloridum)*	50,00 mg
Cyjanokobalamina (witamina B_{12}) *(Cyanocobalaminum)*	0,25 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Kapsułka twarda z korpusem, barwy kości słoniowej i wieczkiem, barwy pomarańczowej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Diclovit wskazany jest u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 18 lat w leczeniu:
- bólu w niereumatoidalnych stanach zapalnych
- stanów zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów
  - przewlekłe zapalenie wielostawowe
  - zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa)
  - choroba zwyrodnieniowa stawów
  - choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa
  - zapalenie nerwów i nerwobóle jak zespół szyjny, lumbago, rwa kulszowa

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć, stosując produkt w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż to konieczne do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie należy ustalać indywidulanie w zależności od obrazu klinicznego. Całkowita dawka dobowa podzielona jest zazwyczaj na dwie lub trzy dawki.

Dawkowanie
W zależności od nasilenia choroby zalecana dawka wynosi od 1 do 3 kapsułek na dobę, co odpowiada od 50 do 150 mg diklofenaku sodowego.

Dorośli i młodzież w wieku od 18 lat
Zalecana dawka początkowa wynosi od 100 to 150 mg diklofenaku sodowego (1 kapsułka dwa do trzech razy na dobę).

Wystarczająca dawka podtrzymująca wynosi zazwyczaj 1 kapsułkę raz lub dwa razy na dobę.
Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 3 kapsułki.

Pacjenci z niewydolnością nerek
Nie przeprowadzono specjalnych badań na temat szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.
Diklofenak jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby
Nie przeprowadzono specjalnych badań na temat szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.
Diklofenak jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)
U pacjentów starszych należy zachować szczególną ostrożność z uwagi na możliwość występowania jednocześnie innych chorób lub niedowagę. Zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki u pacjentów w podeszłym wieku i osób z niedowagą (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat
Produktu leczniczego Diclovit nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania
Podanie doustne.
Kapsułki należy połykać w całości z wystarczającą ilością wody, najlepiej przed posiłkiem.
Kapsułek nie należy dzielić, ani żuć.

Czas trwania leczenia
Lekarz zadecyduje o czasie trwania leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Tak jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), diklofenak jest przeciwwskazany u pacjentów, u których po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ stwierdzono ataki astmy lub nasilenie astmy, pokrzywkę lub ostry nieżyt błony śluzowej nosa.
- Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego.
- Nawracająca choroba wrzodowa lub krwawienie (stwierdzone w wywiadzie dwa lub więcej epizody choroby wrzodowej lub krwawienia).
- Stwierdzone w wywiadzie krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wyniku stosowania NLPZ.
- Zaburzenia hematologiczne (zaburzenia hematopoezy, uszkodzenie szpiku, porfiria, skaza krwotoczna).
- Stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.
- Krwawienie w obrębie mózgu.
- Ciężkie krwawienie.
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat (z uwagi na dużą zawartość witaminy B).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w trakcie stosowania diklofenaku w pierwszym i drugim trymestrze ciąży; stosowanie w okresie karmienia piersią nie jest wskazane (patrz punkt 4.6). Należy unikać jednoczesnego stosowania diklofenaku i NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2, z uwagi na brak jakichkolwiek dowodów na działanie synergiczne oraz potencjalne działania niepożądane.

Wpływ na układ pokarmowy
Istnieją doniesienia, że podczas stosowania NLPZ mogą wystąpić krwawienia z układu pokarmowego, choroba wrzodowa lub perforacja, które mogą powodować zgon, z występującymi lub nie objawami ostrzegawczymi w powiązaniu lub nie ze stwierdzonymi w wywiadzie poważnymi zaburzeniami ze strony układu pokarmowego. Działania te mają zazwyczaj poważniejsze następstwa u pacjentów w podeszłym wieku.

Jeśli podczas stosowania diklofenaku wystąpi krwawienie z układu pokarmowego lub owrzodzenie, należy przerwać leczenie.

Tak jak w przypadku wszystkich NLPZ, w tym diklofenaku, wymagana jest ścisła kontrola i szczególna ostrożność w przypadku pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia układu pokarmowego lub ze stwierdzonymi w wywiadzie objawami sugerującymi chorobę wrzodową żołądka lub jelit, krwawienie lub perforację (patrz punkt 4.8).

U pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą wrzodową, szczególnie jeśli towarzyszą jej krwawienia lub perforacja (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku, ryzyko wystąpienia krwawienia z układu pokarmowego, choroby wrzodowej lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki NLPZ. U tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Należy również rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) zarówno u tych pacjentów jak i pacjentów wymagających jednoczesnego podawania niskich dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków, które mogą zwiększać ryzyko powikłań ze strony układu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci z objawami toksycznego działania na układ pokarmowy stwierdzonymi w wywiadzie, a szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy za strony układu pokarmowego (w szczególności krwawienia z układu pokarmowego), zwłaszcza na początku leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki mogące wzmagać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej lub krwawienia, jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, leki przeciwpłytkowe jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ ich stan może ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Stosowanie NLPZ, w tym diklofenaku, może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka nieszczelności zespolenia żołądkowo-jelitowego. Zaleca się ścisły nadzór medyczny i zachowanie ostrożności podczas stosowania diklofenaku po operacjach przewodu pokarmowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)
U pacjentów w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane po podaniu NLPZ, szczególnie dotyczy to krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą kończyć się zgonem.
U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność. W szczególności zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki u osób osłabionych i z niedowagą (patrz punkt 4.2).

Wpływ na układ krążenia i krążenie mózgowe
Należy odpowiednio monitorować i wydać właściwe zalecenia pacjentom z nadciśnieniem i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszane były zatrzymanie płynów i obrzęki.
Badania kliniczne i dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) i długotrwale związane jest z niewielkim wzrostem ryzyka tętniczych powikłań zakrzepowych (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.3 i 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy możliwy okres.

Diklofenak należy stosować ostrożnie u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń dotyczących układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Produkt ten należy stosować możliwie jak najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce dobowej, ze względu na możliwość nasilenia ryzyka dotyczącego układu krążenia po zastosowaniu diklofenaku w dużych dawkach i długotrwale. Należy okresowo kontrolować konieczność kontynuacji leczenia objawowego i odpowiedź na leczenie.

Reakcja skórne
W związku ze stosowaniem diklofenaku bardzo rzadko występowały poważne reakcje skórne, niektóre prowadzące do zgonu,, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz uogólniona pęcherzowa utrwalona wysypka polekowa (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że pacjenci najbardziej narażeni są na ryzyko takich powikłań na początku leczenia, działania te występują w większości przypadków w pierwszym miesiącu leczenia. Diklofenak należy odstawić po pierwszych objawach wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawach nadwrażliwości.

Wpływ na wątrobę
U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby wymagana jest ścisła kontrola medyczna, ponieważ ich stan może się pogorszyć.
Tak jak w przypadku innych NLPZ, w tym diklofenaku, wartości jednego lub wielu enzymów wątrobowych mogą zwiększyć się. Podczas przedłużającego się leczenia diklofenakiem, zaleca się jako środek zapobiegawczy regularny monitoring czynności wątroby. Jeśli nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby utrzymują się lub nasilają, jeśli objawy kliniczne lub objawy wskazujące na chorobę wątroby rozwijają się lub jeśli występują inne objawy (np. eozynofilia, wysypka), diklofenak należy odstawić. Zapalenie wątroby może wystąpić bez objawów prodromalnych.
Należy zachować ostrożność podczas stosowaniu diklofenaku u pacjentów z porfirią wątrobową, ponieważ może to wywołać napad choroby.

Wpływ na krążenie i nerki oraz bilans płynów i elektrolitów
W związku ze stosowaniem NLPZ odnotowano zatrzymanie płynów i obrzęk, dlatego należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami serca lub nerek, ze stwierdzonym w wywiadzie nadciśnieniem tętniczym, u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów stosujących jednocześnie leki moczopędne lub inne leki mogące w znacznym stopniu zaburzać czynność nerek.

U pacjentów z istotnym zmniejszeniem objętości płynów zewnątrzkomórkowych z jakiegokolwiek powodu, np. przed lub po dużym zabiegu chirurgicznym, należy zachować szczególną ostrożność z uwagi na ryzyko powikłań w tym krwawienie lub zaburzenia równowagi elektrolitowej.
Zaleca się monitoring czynności nerek jako środek zapobiegawczy podczas stosowania diklofenaku w takich przypadkach.

Ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek wzrasta, jeśli diklofenak stosowany jest równocześnie z inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Hematologia

Podczas przedłużającego się leczenia diklofenakiem, tak jak w przypadku innych NLPZ, zaleca się monitorowanie morfologii krwi.
Szczególna ostrożność zalecana jest u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia i trombocytopenią (patrz również punkt 4.3). Tak jak inne NLPZ, diklofenak po zastosowaniu większych dawek może hamować agregacje płytek krwi.

Ośrodkowy układ nerwowy
Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi, padaczką lub chorobą Parkinsona (patrz również punkt 4.8).
Podczas długotrwałego (od 6 do 12 miesięcy) stosowania witaminy B_6 w dawce dobowej przekraczającej 50 mg oraz w czasie krótkotrwałego (w ciągu 2 miesięcy) stosowania witaminy B_6 w dawce dobowej przekraczającej 1 g obserwowano neuropatie. Jeśli u pacjenta wystąpią oznaki lub objawy czuciowej neuropatii obwodowej (parestezja), należy rozważyć zmianę dawki i odstawienie produktu jeśli konieczne.

Astma, nadwrażliwość, układ odpornościowy
U pacjentów z astmą, sezonowym alergicznym nieżytem nosa, obrzękiem błony śluzowej nosa (polipy), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub przewlekłymi infekcjami dróg oddechowych (szczególnie w powiązaniu z objawami podobnymi do alergicznego nieżytu nosa) reakcje na NLPZ jak zaostrzenia astmy (tzw. astma aspirynowa czyli nietolerancja na leki przeciwbólowe), obrzęk Quinckego lub pokrzywka występują częściej niż u innych pacjentów. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować szczególną ostrożność (gotowość do udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej). Dotyczy to również pacjentów, u których występuje alergia na inne substancje np. w postaci reakcji skórnych, wysypki czy pokrzywki.

Tak jak w przypadku innych NLPZ reakcje alergiczne w tym reakcje anafilaktyczne i rzekomo-anafilaktyczne mogą wystąpić również u pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali tego produktu leczniczego. Reakcje nadwrażliwości mogą także rozwinąć się w zespół Kounisa, ciężką reakcję alergiczną, która może prowadzić do zawału mięśnia sercowego. Objawy takich reakcji mogą obejmować ból w klatce piersiowej występujący w związku z reakcją alergiczną na diklofenak. Należy uprzedzić pacjentów, że w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości takich jak obrzęk twarzy, obrzęk dróg oddechowych (np. obrzęk gardła), trudności w oddychaniu, astma, przyspieszone bicie serca, reakcje skórne (rumień, wysypka, pokrzywka, świąd) i (lub) niedociśnienie, należy przerwać stosowanie produktu, który mógł spowodować te reakcje i bezzwłocznie poszukać pomocy lekarskiej.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i mieszaną chorobą tkanki łącznej. U pacjentów z tymi współistniejącymi chorobami, podczas leczenia NLPZ zgłaszano objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowych z sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką i utratą świadomości (patrz punkt 4.8).

Uwagi ogólne
Z powodu swoich właściwości farmakodynamicznych, diklofenak – podobnie jak inne NLPZ - może maskować oznaki i objawy zakażenia (np. ból). Należy uprzedzić pacjentów o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli ból i inne objawy zapalenia utrzymują się lub nasilają, np. pogorszenie ogólnego stanu lub wystąpienie gorączki podczas leczenia.

Bóle głowy wywołane lekami przeciwbólowymi
Wraz z przedłużającym się okresem stosowania leków przeciwbólowych w dużych dawkach lub niezgodnie z zaleceniami, mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć zwiększając dawkę produktu leczniczego. Należy poinformować pacjenta o takiej możliwości.

Nefropatia
Przewlekłe stosowanie leków przeciwbólowych, a zwłaszcza kilku różnych produktów o różnych substancjach czynnych, może prowadzić do stałego uszkodzenia nerek prowadzącego do niewydolności nerek. Należy poinformować pacjenta o takiej możliwości.

Badania laboratoryjne
W zależności od czasu trwania leczenia diklofenakiem, może być wskazane przeprowadzenie następujących badań: jonogram, badanie równowagi kwasowo-zasadowej, bilans płynów, aktywność enzymów wątrobowych, czynność nerek, morfologia krwi oraz testy krzepnięcia i krew utajoną w kale.

Jeśli jednocześnie stosowane są doustne leki przeciwcukrzycowe, należy monitorować stężenie glukozy we krwi.
Jeśli jednocześnie stosowane są leki moczopędne oszczędzające potas, należy monitorować stężenie potasu.
Jeśli jednocześnie stosowane są leki przeciwzakrzepowe, należy monitorować parametry krzepliwości.

Stosowanie produktów zawierających witaminę B_{12} może ukryć obraz kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na powrózkowe zwyrodnienia rdzenia kręgowego i anemię złośliwą.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 4.5.

Informacje dotyczące płodności u kobiet, patrz punkt 4.6.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie diklofenaku z:	**Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:**
Kwas acetylosalicylowy	Wzajemne działanie zmniejszające stężenie w surowicy i dodatkowo ryzyko uszkodzenia układu pokarmowego (skojarzenie niewskazane).
Alkohol	Zwiększone ryzyko zaostrzenia krwawienia z przewodu pokarmowego (należy unikać tego skojarzenia).
Leki przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe	Należy zachować ostrożność, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Wprawdzie badania kliniczne nie wskazują, aby diklofenak wpływał na działanie leków przeciwzakrzepowych, jednak donoszono o zwiększonym ryzyku krwotoku u pacjentów przyjmujących jednocześnie diklofenak i leki przeciwzakrzepowe. Pacjentów takich należy uważnie kontrolować.
Doustne leki przeciwcukrzycowe	Możliwe są zmiany stężenia glukozy we krwi (zalecany jest częsty monitoring).
Glikozydy nasercowe (np. digoksyna)	Zwiększone stężenie digoksyny we krwi – zalecany jest odpowiedni monitoring i, jeśli wskazane, dostosowanie dawki.
Cyklosporyna	Hiperkaliemia, zwiększone ryzyko toksycznego wpływu na układ pokarmowy, wątrobę i nerki (zaleca się unikanie tego skojarzenia lub zmniejszenie dawki diklofenaku; zaleca się monitoring czynności wątroby i nerek).

Cholestyramina, kolestypol	Opóźnienie lub zmniejszenie wchłaniania diklofenaku; diklofenak należy przyjmować 1 godzinę przed lub 4 do 6 godzin po zastosowaniu cholestyraminy lub kolestypolu.
Kortykosteroidy	Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej układu pokarmowego lub krwawienia (patrz punkt 4.4).
Silne inhibitory CYP2C9 (jak sulfinpirazon i worykonazol)	Znaczące zwiększenie stężenia diklofenaku we krwi z powodu zahamowania metabolizmu diklofenaku (zalecane zmniejszenie dawki diklofenaku i monitoring).
Leki moczopędne lub przeciwnadciśnieniowe (np. leki beta-adrenolityczne, inhibitory ACE)	Patrz punkt 4.4; Tak jak w przypadku innych NLPZ, możliwe jest osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zalecany jest częstszy monitoring ciśnienia krwi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku). Zwiększone ryzyko toksycznego wpływu na nerki z uwagi na zahamowanie cyklooksygenazy (może wystąpić ciężka niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów odwodnionych – zaleca się monitoring czynności nerek, konieczne jest nawodnienie!). Patrz również w punkcie „leki moczopędne oszczędzające potas”.
Leki moczopędne oszczędzające potas	Nasilone działanie i ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (zalecany jest monitoring ciśnienia krwi i stężenia potasu).
Lit	Zwiększenie stężenia litu w osoczu – zalecany jest monitoring i, jeśli konieczne, dostosowanie dawki.
Moklobemid	Nasilenie działania diklofenaku.
Metotreksat	Diklofenak może hamować klirens nerkowy w kanalikach nerkowych. Zalecana jest ostrożność, jeśli NLPZ stosowany jest mniej niż 24 godziny przed lub po zastosowaniu metotreksatu; stężenie metotreksatu we krwi może wzrosnąć i zwiększyć swoją toksyczność.
Inne NLPZ	Nasilenie działań niepożądanych, w szczególności zwiększenie ryzyka owrzodzenia układu pokarmowego lub krwawienia, patrz punkt 4.4 (skojarzenia niezalecane).
Fenytoina	Zalecany monitoring stężenia fenytoiny we krwi z uwagi na możliwy wzrost stężenia i, jeśli konieczne, należy dostosować dawkę.
Chinolony	Zgłaszano drgawki (skojarzenia niezalecane).
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)	Zwiększone ryzyko krwawienia z układu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
Takrolimus	Hiperkaliemia, niewydolność nerek (należy unikać tego skojarzenia).
Triamteren	Niewydolność nerek.
Trimetoprym	Hiperkaliemia (zalecany uważny monitoring).
Zydowudyna	Zwiększone ryzyko hematotoksyczności.

Jednoczesne stosowanie tiaminy z:	Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:
Alkohol, herbata	Zmniejszone wchłanianie tiaminy.
Antacydy	Zmniejszone wchłanianie tiaminy.
Napoje zawierające siarczany np. wino	Nasilony rozkład tiaminy.
5- fluorouracyl	Kompetencyjne hamowanie fosforylacji tiaminy do pirofosforanu tiaminy - dezaktywacja tiaminy.
Diuretyki pętlowe np. furosemid	Zahamowanie reabsorpcji w kanalikach nerkowych i tym samym wydalanie tiaminy podczas długotrwałego leczenia (zmniejszenie stężenia tiaminy).

Jednoczesne stosowanie pirydoksyny z:	Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:
L-dopa	Zmniejszenie działania lewodopy.
Antagoniści pirydoksyny (np. izoniazyd, hydralazyna, D-penicylamina, cykloseryna)	Zwiększone zapotrzebowanie na witaminę B_6.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Diklofenak
Zahamowanie syntezy prostaglandyny może negatywnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka i płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia lub wad serca i wytrzewienia u płodu po zastosowaniu inhibitorów prostaglandyny we wczesnym okresie ciąży. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki i wydłużeniem czasu leczenia. Bezwzględne ryzyko wad układu sercowo-naczyniowego wzrosło z mniej niż 1% do około 1,5%. U zwierząt podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyny wykazało zwiększoną ilość strat przed i po implantacyjnych, śmiertelność zarodków i płodów. Ponadto, zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych, w tym choroby układu krążenia, odnotowano u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie produktu leczniczego Diclovit może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać produktu leczniczego Diclovit, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt leczniczy Diclovit jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na produkt leczniczy Diclovit przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Diclovit.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:
- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (przedwczesne zwężenie lub zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

U matki i noworodka pod koniec ciąży może prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

W związku z tym diklofenak jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Witaminy B_1, B_6 i B_{12}
Witaminy zawarte w tym produkcie leczniczym znacząco przekraczają dawki zalecane w okresie ciąży. W związku z tym ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany w pierwszym ani w drugim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Witaminy B_1, B_6 i B_{12} oraz w małych ilościach diklofenak przenikają do mleka kobiecego. Z tego powodu, produkt Diclovit nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią, aby uniknąć niepożądanego wpływu na dziecko.

Płodność

Diklofenak
Prostaglandyny odgrywają ważną rolę podczas owulacji, implantacji i unaczynieniu łożyska. Tak jak inne NLPZ, diklofenak może mieć negatywny wpływ na płodność kobiet i dlatego nie jest zalecany kobietom chcącym zajść w ciążę. U kobiet, które mają trudności w zajściu w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć przerwanie stosowania diklofenaku.

Witaminy B_1, B_6 i B_{12}
Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Diclovit wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane jak zaburzenia widzenia, zawroty głowy, zmęczenie lub inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane diklofenaku dotyczą układu pokarmowego. Występowały wrzody trawienne, perforacja lub krwawienie z układu pokarmowego – czasem zakończone zgonem, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Po podaniu NLPZ opisywano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, krew w kale, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano nieżyt błony śluzowej żołądka.

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano również obrzęk, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca.

Dane z badań klinicznych i epidemiologicznych konsekwentnie wskazują na zwiększone ryzyko tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału serca lub udaru) związane ze

stosowaniem diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) oraz w leczeniu długotrwałym (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Należy uprzedzić pacjenta o konieczności przerwania stosowania produktu Diclovit i natychmiastowego zasięgnięcia pomocy lekarskiej w następujących przypadkach:
- dolegliwości ze strony żołądka, zgaga, ból brzucha,
- krwawe wymioty, krew w stolcu, krew w moczu,
- reakcje skórne jak wysypka lub świąd,
- trudności w oddychaniu, spłycony oddech, obrzęk twarzy, języka, krtani,
- zażółcenie skóry lub oczu,
- znaczne zmęczenie powiązane z utratą apetytu,
- utrzymujący się ból gardła, zmiany błony śluzowej jamy ustnej, zmęczenie lub gorączka,
- krwawienie z nosa, krwawienie skórne,
- obrzęk twarzy, nóg lub stóp,
- zmniejszona ilość moczu w połączeniu ze zmęczeniem,
- silny ból głowy lub sztywność karku,
- ból w klatce piersiowej,
- zaburzenia świadomości.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane sklasyfikowane są według częstości występowania w oparciu o następujące kategorie:

Bardzo często ≥1/10
Często ≥1/100 do < 1/10
Niezbyt często ≥1/1000 do < 1/100
Rzadko ≥1/10000 do < 1/1000
Bardzo rzadko < 1/10000
Częstość nieznana częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych

Następujące działania niepożądane zgłaszano w odniesieniu do produktu Diclovit lub innych produktów zawierających diklofenak, stosowanych krótko lub długotrwale:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	Zgłaszano nasilenie zapaleń związanych z zakażeniem w relacji czasowej ze stosowaniem NLPZ. Może to być związane z mechanizmem działania NLPZ.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Trombopenia Leukopenia Niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna) Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (w tym niedociśnienie i wstrząs)
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy)
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Dezorientacja Depresja Bezsenność, koszmary senne Drażliwość Reakcje psychotyczne

Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy Zawroty głowy, zmęczenie, senność
	Bardzo rzadko	Parestezje Zaburzenia smaku Zaburzenia pamięci Drgawki Drżenie Lęk Aseptyczne zapalenie opon mózgowych Zdarzenia mózgowo-naczyniowe
	Częstość nieznana	Długotrwałe stosowanie (ponad 6 do 12 miesięcy) witaminy B_6 w dawkach przekraczających 50 mg na dobę może powodować neuropatię obwodową.
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, podwójne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Zaburzenia słuchu Szumy uszne
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Kołatanie serca Ból w klatce piersiowej Niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego
	Częstość nieznana	Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze Zapalenie naczyń
Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Astma (w tym duszność)
	Bardzo rzadko	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka Małe krwawienie
	Często	Niestrawność Ból brzucha Wzdęcia Anoreksja
	Rzadko	Nieżyt żołądka, krwawe wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawa biegunka, krew w kale, wrzód w układzie pokarmowym (z lub bez krwawienia lub perforacji)
	Bardzo rzadko	Zapalenie okrężnicy (w tym krwotoczne zapalenie okrężnicy i zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy lub choroby Leśniowskiego-Crohna) Zaparcie Zapalenie jamy ustnej (w tym wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), zapalenie języka Uszkodzenia przełyku Przeponopodobne zwężenie jelit (po doustnym podaniu diklofenaku) Zapalenie trzustki
	Częstość nieznana	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz)

	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, żółtaczka, uszkodzenie wątroby
	Bardzo rzadko	Piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd
	Niezbyt często	Pokrzywka
	Bardzo rzadko	Wysypka pęcherzowa Wyprysk, rumień Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), złuszczające zapalenie skóry Łysienie Reakcje nadwrażliwości na światło Plamica, plamica alergiczna
	Częstość nieznana	Rumień trwały Uogólniona pęcherzowa utrwalona wysypka polekowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek Krwiomocz Białkomocz Zespół nerczycowy Śródmiąższowe zapalenie nerek Martwica brodawek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Obrzęk

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Diklofenak
Nie ma typowego klinicznego obrazu przedawkowania diklofenaku. Przedawkowanie może powodować takie objawy jak wymioty, krwawienia z układu pokarmowego, biegunka, zawroty głowy, szumy uszne i drgawki. W przypadku poważnego zatrucia możliwa jest ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby jak również depresja oddechowa i sinica.

Witamina B_1

Tiamina ma szeroki zakres terapeutyczny. Bardzo duże dawki (ponad 10 g) mają działanie blokujące zwoje i podobne jak kurara tłumią przewodzenie impulsów nerwowych.

Witamina B_6
Toksyczny potencjał witaminy B_6 można uznać za bardzo niski. Długoterminowe stosowanie (dłużej niż 6 do 12 miesięcy) dawek dobowych przekraczających 50 mg witaminy B_6 może jednak powodować neuropatię obwodową. Stałe przyjmowanie witaminy B_6 w dawce dobowej większej niż 1 g przez dłużej niż dwa miesiące może mieć działanie neurotoksyczne.
Po przyjęciu dawki większej niż 2 g na dobę opisywano neuropatie z ataksją i zaburzeniami czucia, drgawki ze zmianami w zapisie EEG i w bardzo rzadkich przypadkach anemię hipochromiczną i łojotokowe zapalenie skóry.

Witamina B_{12}
Po podaniu pozajelitowym dużych dawek (w rzadkich przypadkach również po podaniu doustnym) obserwowano reakcja alergiczne, wypryskowe zmiany skórne i łagodną postać trądziku.

Leczenie

Diklofenak
Nie ma swoistego antidotum. Postępowanie w przypadku przedawkowania polega na leczeniu objawowym i kontrolowaniu funkcji życiowych. W przypadku przedawkowania postaci doustnej, usunięcie pozostałości substancji z organizmu polega na płukaniu żołądka, podaniu węgla aktywnego oraz leków przeczyszczających. Działania podtrzymujące i leczenie objawowe stosuje się w przypadku powikłań takich jak niedociśnienie, niewydolność nerek, drgawki, podrażnienie żołądka i jelit oraz depresja oddechowa. Specjalne środki, takie jak wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja są prawdopodobnie bezużyteczne w przypadku usuwania z organizmu NLPZ, ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza i ekstensywny metabolizm.
Po przyjęciu potencjalnie toksycznej, zbyt dużej dawki można rozważać podanie węgla aktywnego jak również opróżnienie żołądka (wymioty, płukanie żołądka).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, diklofenak w połączeniach.
kod ATC: M01AB55

Produkt leczniczy Diclovit kapsułki jest połączeniem diklofenaku sodowego i neurotropowych witamin B_1, B_6 i B_{12}.

Działanie farmakodynamiczne
Diklofenak, substancja niesteroidowa, ma działanie przeciwreumatyczne, przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe spowodowane głównie zahamowaniem syntezy prostaglandyny. W dużych dawkach, przemijająco hamuje agregację płytek krwi.
U ludzi diklofenak zmniejsza ból, obrzęk i gorączkę spowodowane procesem zapalnym. Diklofenak hamuje także agregację płytek wywołaną ADP i kolagenem.

Witaminy B_1 (tiamina), B_6 (pirydoksyna) i B_{12} (kobalamina) pełnią funkcję koenzymów w metabolizmie, a szczególnie w metabolizmie komórek nerwowych, co pozytywnie wpływa na działanie przeciwbólowe diklofenaku sodowego.
Terapeutyczne podawanie tych witamin w kontekście chorób układu nerwowego służy zarówno przeciwdziałaniu towarzyszących stanów niedoboru witaminy (prawdopodobnie ze względu na

zwiększone zapotrzebowanie w związku z zaburzeniem) oraz w celu stymulowania naturalnych mechanizmów naprawczych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Diklofenak

Wchłanianie
Diklofenak jest wchłaniany całkowicie.
Terapeutyczne stężenie w osoczu wynosi od 0,7 do 2,0 µg/ml.
Średnie maksymalne stężenie w osoczu krwi na poziomie 1,5 µg/ml (5 µmol/l) osiągane jest około 2 godziny po podaniu dawki 50 mg. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką podaną i dawką wchłoniętą.
Przejście przez żołądek jest wolniejsze, jeśli kapsułki przyjmowane są z pożywieniem lub po posiłku, niż jeśli przyjmuje się je przed posiłkiem, jednak ilość wchłoniętego diklofenaku pozostaje taka sama.
Około połowy podanego diklofenaku metabolizowane jest podczas pierwszego przejścia przez wątrobę (efekt „pierwszego przejścia"), co jest powodem różnicy w biodostępności po podaniu doustnym i doodbytniczym w porównaniu do podania pozajelitowego.
Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się po podaniu wielokrotnym. Nie występuje kumulacja pod warunkiem zachowania przerw pomiędzy kolejnymi dawkami.

Dystrybucja
Wiązanie z białkami osocza wynosi 99,7%, głównie z albuminami.
Względna objętość dystrybucji wynosi od 0,12 do 0,17 l/kg.
Diklofenak przenika do płynu maziowego, gdzie maksymalne stężenia mierzone są po 2 do 4 godzinach po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu. Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji z płynu maziowego wynosi od 3 do 6 godzin. Dwie godziny po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu, stężenie substancji czynnej jest już wyższe w płynie maziowym niż było w osoczu i pozostaje wyższe do 11 godzin.

Metabolizm
Biotransformacja diklofenaku obejmuje częściowo glukuronidację niezmienionej cząsteczki, jednak głównym szlakiem metabolicznym jest pojedyncza i wielokrotna hydroksylacja i metoksylacja z wytworzeniem kilku metabolitów fenolowych z których większość jest przekształcana do związków sprzężonych z kwasem glukuronowym. Dwa spośród metabolitów fenolowych wykazują aktywność biologiczną, ale w znacznie mniejszym stopniu niż diklofenak.

Eliminacja
Całkowity klirens ogólnoustrojowy diklofenaku wynosi 263 ± 56 ml/minutę (średnia ± SD). Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi od 1 do 2 godzin. Cztery metabolity, w tym dwa czynne, również charakteryzują się krótkim okresem półtrwania (od 1 do 3 godzin). Praktycznie nieaktywny metabolit 3'-hydroksy-4'-metoksydiklofenak ma znacznie dłuższy okres półtrwania.
Około 60% podanej dawki jest wydalane w moczu w postaci sprzężonych z glukuronidami nie zmienionych cząsteczek i metabolitów, z których większość również ulega przekształceniu do połączeń glukuronidowych. Mniej niż 1% produktu leczniczego jest wydalane w postaci niezmienionej. Pozostała część dawki ulega eliminacji w postaci metabolitów z żółcią z kałem.

Tiamina
Po podaniu doustnym, tiamina wykazuje zależny od dawki podwójny mechanizm transportu: aktywne wchłanianie aż do stężenia 2 µmol i bierna dyfuzja dla stężeń powyżej 2 µmol.
Okres półtrwania wynosi około 4 godzin.
W organizmie ludzkim może być zmagazynowane około 30 mg tiaminy. Z uwagi na jej szybki metabolizm zdolność do gromadzenia rezerw jest raczej ograniczona (od 4 do 10 dni).

Pirydoksyna

Pirydoksyna jest szybko wchłaniania, głównie w górnym odcinku przewodu pokarmowego i wydalana maksymalnie po 2 do 5 godzinach.
Organizm może zmagazynować około 40 do 150 mg pirydoksyny. Wydalanie z moczem wynosi od 1,7 do 3,6 mg na dobę.

Cyjanokobalamina
Wchłanianie z układu pokarmowego następuje poprzez dwa mechanizmy:
- uwalnianie poprzez kwas żołądkowy i natychmiastowe wiązanie do czynnika wewnętrznego
- bierny przepływ do krwi niezależnie od czynnika wewnętrznego

Przy dawkach powyżej 1,5 µg drugi z mechanizmów staje się ważniejszy.
U pacjentów z niedokrwistością złośliwą, po podaniu doustnym dawek 100 µg i większych, współczynnik wchłaniania wynosił około 1%.
Witamina B_{12} jest magazynowana głównie w wątrobie, a jej dobowe zapotrzebowanie wynosi około 1 µg. Rotacja witaminy B_{12} wynosi 2,5 µg na dobę lub 0,05% całkowitej ilości magazynowanej w organizmie.
Witamina B_{12} jest głównie wydzielana do żółci i w większości ponownie wchłaniania poprzez krążenie jelitowo-wątrobowe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Diklofenak
W oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności i rakotwórczości, dane z badań nieklinicznych nie wykazują szczególnego zagrożenia dla człowieka, oprócz ryzyka, o którym wspomniano w innych punktach niniejszej Charakterystyki produktu leczniczego. Przewlekłą toksyczność diklofenaku wykazywano w nieklinicznych badaniach, głównie w postaci uszkodzeń i owrzodzenia układu pokarmowego. W dwuletnim badaniu toksyczności obserwowano u szczurów leczonych diklofenakiem zależne od dawki incydenty zakrzepowe dotyczące serca.

W badaniach na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość, u królików diklofenak powodował zahamowanie owulacji oraz u szczurów zahamowanie implantacji i wczesne zaburzenia rozwoju embrionalnego. Diklofenak wydłużał czas trwania ciąży i porodu. Embriotoksyczny potencjał diklofenaku badany był u szczurów i królików. Śmierć płodu i opóźnienie wzrostu występowały po podaniu dawek toksycznych dla matki. W oparciu o dostępne dane uznaje się, że diklofenak nie ma teratogennego potencjału. Dawki poniżej toksycznego poziomu dla matki nie wpływają na pourodzeniowy rozwój potomstwa. Niewielki wpływ diklofenaku na parametry rozrodczości i porodu jak również zwężenie przewodu Botallo *in utero* to działanie farmakologiczne tej klasy inhibitorów syntezy prostaglandyny.

Witaminy B_1, B_6 i B_{12}
Nie kliniczne dane nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego.

Przewlekła toksyczność: W odniesieniu do witaminy B_1 dane dotyczące toksycznego wpływu u zwierząt są ograniczone. Brak danych dotyczących przewlekłego i subchronicznego podawania wysokich dawek rozpuszczalnych w wodzie pochodnych tiaminy.
U psów podawanie doustne 150 mg witaminy B_6 na kilogram masy ciała na dobę przez okres około 100 dni powodowało ataksję, miastenię, zaburzenia równowagi jak również zmiany zwyrodnieniowe aksonów i osłonek mielinowych. Dodatkowo w badaniach na zwierzętach wykazano, że po podaniu dużych dawek witaminy B_6 występowały neuropatie czuciowe i zmiany w czynności ośrodkowego układu nerwowego. Dane z badań na zwierzętach, dotyczące toksycznego potencjału witaminy B_{12} są ograniczone, ale zasadniczo wykazano, że witamina B_{12} ma niską toksyczność.

Toksyczny wpływ na reprodukcję: witamina B_1 w pożywieniu matki wpływa na wskaźniki stężenia tiaminy i metabolizm tiaminy u potomstwa.

Witamina B_6 nie została wystarczająco zbadana w badaniach na zwierzętach. Badania embriotoksyczności u szczurów nie wskazują na potencjał teratogenny. U samców szczurów podawanie bardzo dużych dawek witaminy B_6 prowadzi do zaburzeń spermatogenezy.
Brak doniesień o działaniach niepożądanych wynikających z podawania witaminy B_{12} dotyczących wpływu na płodność samców i samic lub na przed i pourodzeniowy rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
Powidon
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%
Trietylu cytrynian
Talk

Otoczka kapsułki:
- korpus, barwy kości słoniowej:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelatyna
- wieczko, barwy pomarańczowej:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC, w zamkniętym, oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 30 lub 50 kapsułek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1

8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer: 23761

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22 lutego 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.10.2025