

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclo-B G.L.-Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält:

Diclofenac-Natrium	50,00 mg
Thiaminhydrochlorid (Vitamin B ₁)	50,00 mg
Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B ₆)	50,00 mg
Cyanocobalamin (Vitamin B ₁₂)	0,25 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 3,6 mg Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Elfenbeinfarbene Gelatinekapseln mit orangefarbener Kappe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Diclo-B G.L. wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren bei

- entzündlichen Schmerzen und
- entzündlichen rheumatischen Erkrankungen wie:
 - o chronische Polyarthritis
 - o Spondylitis ankylosans (M. Bechterew)
 - o Arthrosen
 - o Spondylarthrosen
 - o Neuralgien wie Zervikalsyndrom, Lumbago, Ischias

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosierung soll dem Krankheitsbild individuell angepasst werden. Die Tagesdosis ist im Allgemeinen auf zwei bis drei Einzelgaben zu verteilen.

Dosierung

Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung liegt die empfohlene Dosierung zwischen 1-mal 1 und 3-mal 1 Kapsel, entsprechend 50 bis 150 mg Diclofenac-Natrium pro Tag.

Erwachsene ab dem vollendeten 18. Lebensjahr

Die empfohlene Initialdosis beträgt 100 bis 150 mg Diclofenac-Natrium (entsprechend 2- bis 3-mal täglich 1 Kapsel).

Als Erhaltungsdosis genügt im Allgemeinen 1- bis 2-mal täglich 1 Kapsel. Die Höchstdosis von 3 Kapseln pro Tag darf nicht überschritten werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; bei schweren Nierenfunktionsstörungen ist Diclofenac kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Spezielle Dosierungsempfehlungen wurden nicht untersucht; bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Diclofenac kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist wegen eventueller Begleiterkrankungen bzw. Untergewicht besondere Vorsicht angezeigt. Insbesondere wird empfohlen, bei älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Diclo-B G.L.-Kapseln sind für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit, vorzugsweise vor den Mahlzeiten, einzunehmen. Sie dürfen nicht geteilt oder gekaut werden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung von Diclo-B G.L.-Kapseln entscheidet der Arzt.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Wie andere nicht-steroidale **Anti-R**heumatika (NSAR) ist auch Diclofenac kontraindiziert bei Patienten, bei denen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR Asthmaanfälle ausgelöst oder verstärkt wurden, Urtikaria oder akute Rhinitis auftraten.
- Aktive Magen- oder Darmulzeration, -blutung oder -perforation.
- Rezidivierende peptische Ulzera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung in der Anamnese).
- Gastrointestinale Blutung oder Perforation – ausgelöst durch NSAR-Therapie – in der Anamnese.
- Hämatologische Erkrankungen (z.B. Blutbildungsstörungen, Knochenmarksschädigungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese).
- Bekannte Herzinsuffizienz (NYHA II-IV).
- Ischämische Herzkrankheit.
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit.
- Zerebrovaskuläre Erkrankung.
- Zerebrovaskuläre Blutungen.
- Akute starke Blutungen.
- Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft im dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.6).
- Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr (auf Grund des hohen Gehaltes an B-Vitaminen).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Diclofenac im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft erforderlich, die Anwendung in der Stillzeit wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Die Anwendung von Diclofenac in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, ist wegen fehlenden Nachweises synergistischer Effekte und der Möglichkeit zusätzlicher unerwünschter Wirkungen zu vermeiden.

Gastrointestinale Sicherheit

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Sie haben im Allgemeinen ernstere Auswirkungen bei älteren Patienten.

Wenn es bei Patienten unter Diclofenac zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

Wie bei allen NSAR, einschließlich Diclofenac, ist engmaschige ärztliche Überwachung und besondere Vorsicht bei der Anwendung von Diclofenac erforderlich bei Patienten mit Symptomen, die auf gastrointestinale Erkrankungen hinweisen, oder mit einer Vorgeschichte, die Ulzera, Blutungen oder Perforation von Magen oder Darm vermuten lässt (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten haben die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis zu beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), ist eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht zu ziehen (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sind anzuhalten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie zu melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

NSAR sind bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht anzuwenden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

NSAR, einschließlich Diclofenac, können mit einem erhöhten Risiko für ein Anastomososenleck des Gastrointestinaltrakts assoziiert sein. Bei Anwendung von Diclofenac nach einem operativen Eingriff im Gastrointestinaltrakt werden eine engmaschige medizinische Überwachung sowie besondere Vorsicht empfohlen.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang. Bei älteren Patienten ist aufgrund allgemeiner medizinischer Erwägungen Vorsicht angezeigt. Insbesondere wird empfohlen, bei geschwächten älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosierung zu verwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Es ist die niedrigste effektive Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum anzuwenden.

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) für kardiovaskuläre Ereignisse sind nur nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac zu behandeln. Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigen können, ist die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum anzuwenden. Es ist regelmäßig zu überprüfen, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion ist Diclofenac abzusetzen.

Leber

Eine sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion, da es zu einer Exazerbation dieser Beeinträchtigung kommen könnte. Wie bei anderen NSAR kann es auch bei Diclofenac zu einer Erhöhung von einem oder mehreren Leberenzymen kommen. Als vorsorgliche Maßnahme wird bei längerer Anwendung von Diclofenac die Überwachung der Leberfunktion empfohlen. Diclofenac ist abzusetzen, falls eine Leberfunktionsstörung anhält oder sich verschlimmert, und falls klinische Zeichen und Symptome, die auf eine Erkrankung der Leber hinweisen, oder andere Manifestationen (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag usw.) auftreten. Hepatitis kann ohne Prodromalsymptome auftreten.

Vorsicht ist erforderlich bei Anwendung von Diclofenac bei Patienten mit hepatischer Porphyrie, da eine Attacke ausgelöst werden kann.

Kreislauf, Niere, Elektrolyt- und Wasserhaushalt

Da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit einer Behandlung mit NSAR berichtet wurden, ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, bei Patienten mit Hypertonie in der Anamnese, bei älteren Patienten, bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika oder andere Arzneimittel mit einem möglichen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion einnehmen (siehe auch „Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen“).

Bei Patienten mit Flüssigkeitsmangel im Extrazellulärraum jeglicher Ursache, z.B. während der peri- bzw. postoperativen Phase großer chirurgischer Eingriffe, ist wegen möglicher Blutungs-, Elektrolyt- und Volumenkomplikationen besondere Vorsicht geboten.

Als vorsorgliche Maßnahme wird, wenn in solchen Fällen Diclofenac Verwendung findet, die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

Das Risiko unerwünschter renaler Wirkungen ist erhöht, wenn Diclofenac und ACE-Hemmer gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hämatologische Wirkungen

So wie bei anderen NSAR auch, werden während längerer Behandlung mit Diclofenac Blutbildkontrollen empfohlen.

Besondere Vorsicht (Überwachung) ist erforderlich bei Gerinnungsstörungen und Thrombozytopenie (siehe auch Abschnitt 4.3). Wie andere NSAR kann auch Diclofenac in höheren Dosen vorübergehend einen Schritt der Thrombozytenaggregation hemmen.

Zentralnervensystem

Vorsicht ist erforderlich bei schweren psychischen Erkrankungen, Epilepsie und Parkinsonismus (siehe auch Abschnitt 4.8).

Bei langfristiger Einnahme (über 6 bis 12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B₆ sowie bei kurzfristiger Einnahme (über 2 Monate) von Dosen über 1 g Vitamin B₆ pro Tag wurden Neuropathien beobachtet. Beim Auftreten von Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie (Parästhesien) ist die Dosierung zu überprüfen und das Arzneimittel ggf. abzusetzen.

Asthmaanamnese/Überempfindlichkeitsreaktionen/Immunsystem

Bei Patienten mit Asthma, saisonaler allergischer Rhinitis, Schwellungen der Nasenschleimhaut (z.B. Nasenpolypen), chronisch obstruktiver Lungenkrankheit oder chronischen Atemwegsinfektionen (vor allem in Verbindung mit Symptomen von der Art einer allergischen Rhinitis) sind Reaktionen auf NSAR wie Asthmaexazerbationen (sogenannte Intoleranz für Analgetika/Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria häufiger als bei anderen Patienten. Daher werden bei diesen Personen besondere Vorsichtsmaßnahmen empfohlen (Bereitschaft für einen Notfall). Dies gilt auch für Patienten, die auf andere Substanzen allergische Reaktionen wie etwa Hautreaktionen, Pruritus oder Urtikaria zeigten.

Wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, auch dann auftreten, wenn das Arzneimittel zuvor noch nicht angewendet wurde. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass sie bei Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Gesichtsödemen, Schwellungen in den Atemwegen (z.B. Kehlkopfschwellung), Luftnot, Asthma, Herzjagen, Hautreaktionen (Erythem, Exanthem, Urtikaria, Juckreiz) und/oder Blutdruckabfall die Einnahme/Anwendung des vermutlichen Auslösers beenden und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenosen. Es wurden bei diesen Grunderkrankungen unter NSAR-Therapie Symptome einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Bewusstseinstörung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Allgemeine Hinweise

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften könnte Diclofenac – wie auch andere NSAR – die Symptome einer Infektion (z.B. Schmerzen) verschleiern. Die Patienten sind darüber zu informieren, bei Weiterbestehen oder Verschlimmerung von Schmerzen oder anderer Entzündungszeichen, wie z.B. bei einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens sowie beim Auftreten von Fieber unter der Therapie, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen.

Analgetikainduzierter Kopfschmerz

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sind gegebenenfalls entsprechend zu informieren.

Analgetikanephropathie

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann – insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe – zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen. Die Patienten sind gegebenenfalls entsprechend zu informieren.

Laborkontrollen

Je nach Dauer der Behandlung mit Diclofenac sind Kontrollen des Serumionogramms, des Säuren-Basen-Haushalts und der Wasserbilanz sowie der Leberenzymaktivitäten im Serum, der Nierenfunktion, des Blutbilds, der Blutgerinnung und Hämokulttests angezeigt.

Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antidiabetika sind die Blutzuckerwerte zu überwachen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Diuretika sind die Kaliumspiegel im Serum zu überwachen. Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulanzen ist die Blutgerinnung zu überwachen.

Durch eine Vitamin B₁₂-Zufuhr können sowohl das klinische Bild als auch die Laborparameter einer funikulären Myelose oder einer perniziösen Anämie an Spezifität verlieren.

Weitere Empfehlungen siehe Abschnitt 4.5.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination von Diclofenac mit:	Folgende Reaktionen sind möglich:
Andere NSAR	Verstärkung der Nebenwirkungen, insbes. Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung, siehe Abschnitt 4.4 (Kombination nicht empfohlen)
Acetylsalicylsäure	Wechselseitige Verminderung der Serumkonzentrationen bei additivem Risiko einer gastrointestinalen Schädigung (Kombination nicht empfohlen)
Herzglycoside (wie Digoxin)	Erhöhung von deren Blutspiegel – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung empfohlen
Chinolone	Es wurden Krämpfe berichtet (Kombination nicht empfohlen)
Zidovudine	Erhöhung des Hämatotoxizitätsrisikos
Kortikosteroide	Erhöhung des Risikos gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4)

Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregations-hemmende Arzneimittel	Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Verabreichung das Blutungsrisiko erhöhen kann. Klinische Untersuchungen scheinen zwar nicht darauf hinzuweisen, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulanzen beeinflusst, es gibt jedoch Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulanzen erhalten. Daher wird eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Phenytoin	entsprechende Plasmaspiegelkontrolle von Phenytoin wegen zu erwartender Erhöhung empfohlen – gegebenenfalls Dosisanpassung
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Moclobemid	Verstärkung der Diclofenac-Wirkung
Lithium	Erhöhung der Lithium-Blutspiegel – Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung empfohlen
Starke CYP2C9-Hemmer (wie Sulfinpyrazon und Voriconazol)	Signifikante Erhöhung der Diclofenac-Plasmaspiegel durch Hemmung des Diclofenac-Metabolismus (Dosisreduktion von Diclofenac und Überwachung empfohlen)
Kaliumsparende Diuretika	Verstärkung der Wirkung und Gefahr der Hyperkaliämie (Blutdruckkontrolle und Kontrolle des Kaliumspiegels empfohlen)
Triamteren	Nierenversagen
Diuretika oder Antihypertensiva (wie z.B. Betablocker, ACE-Hemmer)	Siehe Abschnitt 4.4; Wie bei anderen NSAR: Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung möglich (vermehrte Blutdruckkontrollen empfohlen, insbesondere bei älteren Patienten), Verstärkung des Risikos der Nephrotoxizität durch die Hemmung der Cyclooxygenase (akutes Nierenversagen ist möglich, bes. bei exsikkierten Personen – Kontrolle der Nierenfunktion wird empfohlen, auf ausreichende Hydrierung ist zu achten) Siehe auch: „Kaliumsparende Diuretika“
Methotrexat	Diclofenac kann die tubuläre renale Ausscheidung behindern. Vorsicht ist empfohlen bei der Anwendung von NSAR, wenn sie weniger als 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Methotrexat erfolgt; es kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Methotrexat führen und dessen Toxizität erhöhen
Cyclosporin	Hyperkaliämie, Verstärkung des Risikos gastrointestinaler Schäden, Nephro- und Hepatotoxizität (Kombination vermeiden bzw. Diclofenac niedriger dosieren; Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion empfohlen)

Tacrolimus	Hyperkaliämie, Nierenversagen (Kombination vermeiden)
Orale Antidiabetika	Blutzuckerschwankungen sind möglich (vermehrte Blutzuckerkontrollen empfohlen)
Colestyramin, Colestipol	Verzögerung oder Verminderung der Absorption von Diclofenac; Diclofenac ist 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach diesen Substanzen anzuwenden
Trimethoprim	Hyperkaliämie (Überwachung empfohlen)
Alkohol	Erhöhte Gefahr der Verstärkung von möglichen gastrointestinalen Blutungen (Kombination vermeiden)
Kombination von Thiamin mit:	Folgende Reaktionen sind möglich:
5-Fluorouracil	Kompetitive Hemmung der Phosphorylierung von Thiamin zu Thiaminpyrophosphat – Inaktivierung von Thiamin
Antazida	Verminderung der Resorption von Thiamin
Schleifendiuretika, z.B. Furosemid	Hemmung der tubulären Rückresorption und dadurch vermehrte Ausscheidung von Thiamin bei Langzeitbehandlung (Erniedrigung des Thiaminspiegels)
Alkohol, Schwarztee	Verminderung der Resorption von Thiamin
Sulfilthaltige Getränke (z.B. Wein)	Beschleunigter Abbau von Thiamin
Kombination von Pyridoxin mit:	Folgende Reaktionen sind möglich:
Pyridoxin-Antagonisten (z.B. Isoniazid, Hydralazin, D-Penicillamin bzw. Cycloserin)	Erhöhter Bedarf an Vitamin B ₆

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Diclofenac

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Missbildung war von weniger als 1% erhöht auf bis zu ca. 1,5%. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantären Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diclo-B G.L. ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons soll Diclo-B G.L. nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Falls Diclo-B G.L. von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenons angewendet wird, ist die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Diclo-B G.L. ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Diclo-B G.L. sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- **den Fetus folgenden Risiken aussetzen:**
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben), die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
- **die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:**
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Diclo-B G.L. während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Vitamin B₁, B₆ und B₁₂

Die in dieser Kombination vorhandenen Vitamindosen überschreiten deutlich die täglich empfohlene Zufuhr bei Schwangeren.

Daher soll dieses Arzneimittel auch in den ersten 2 Dritteln der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂, sowie in geringen Mengen auch Diclofenac, gehen in die Muttermilch über. Daher sollen Diclo-B G.L.-Kapseln während der Stillzeit nicht angewendet werden, um unerwünschte Wirkungen beim Säugling zu vermeiden.

Fertilität

Diclofenac

Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle bei der Ovulation, der Implantation und Plazentavaskularisation. So wie andere NSAR, kann die Anwendung von Diclofenac die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen und ist bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder wegen Unfruchtbarkeit untersucht werden, soll das Absetzen von Diclofenac erwogen werden.

Vitamin B₁, B₆ und B₁₂

Zur Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diclo-B G.L.-Kapseln haben einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten mit Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Schwindel, Schläfrigkeit oder anderen zentralnervösen Störungen dürfen keine Fahrzeuge lenken und keine Maschinen bedienen.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In Bezug auf Diclofenac betreffen die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen den Gastrointestinaltrakt. Peptische Ulcera, Perforationen, oder gastrointestinale Blutungen – manchmal auch tödlich, besonders bei älteren Personen – kommen vor. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, abdominelle Schmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurden nach der Anwendung von NSAR beschrieben (siehe auch Abschnitt 4.4). Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Therapie berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Patienten sind gegebenenfalls zu beraten, bei folgenden Symptomen möglicherweise gefährlicher Nebenwirkungen die Einnahme von Diclo-B G.L.-Kapseln zu unterbrechen und umgehend ärztlichen Rat zu suchen:

- Magenbeschwerden, Sodbrennen oder Schmerzen im Bauch
- Erbrechen von Blut, Schwarzfärbung des Stuhls oder Blut im Urin
- Hautreaktionen wie Ausschlag oder Juckreiz
- erschwerte Atmung, Atemnot oder Kurzatmigkeit, Schwellungen im Kopfbereich
- Gelbfärbung der Haut oder Augen
- starke Abgeschlagenheit mit Appetitlosigkeit
- anhaltende Halsschmerzen, Wunden im Mund, Abgeschlagenheit oder Fieber
- Nasenbluten, Hautblutungen
- Schwellungen im Gesicht, an den Füßen oder den Beinen
- verminderte Harnausscheidung mit starker Abgeschlagenheit
- starke Kopfschmerzen oder Nackensteifigkeit
- Schmerzen in der Brust
- Trübung des Bewusstseins

Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgenden Nebenwirkungen umfassen Nebenwirkungen, die mit Diclo-B G.L. oder anderen Darreichungsformen von Diclofenac bei kurzfristiger oder längerfristiger Anwendung berichtet wurden:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie (einschließlich hämolytische und aplastische Anämie), Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie und Schock)
Sehr selten: Angioödem (einschließlich Gesichtsoödem)

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Desorientierung, Depression, Schlaflosigkeit, Alpträume, Reizbarkeit, psychotische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Benommenheit
Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Gedächtnisstörungen, Krämpfe, Angst, Tremor, aseptische Meningitis, Störungen der Geschmacksempfindung, zerebrovaskuläre Ereignisse
Nicht bekannt: Die langfristige Einnahme (mehr als 6 bis 12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B₆ kann eine periphere sensorische Neuropathie hervorrufen.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Vorübergehende Hörstörungen, Tinnitus

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Brustschmerzen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
Nicht bekannt: Kounis-Syndrom

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Asthma (einschließlich Dyspnoe)
Sehr selten: Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, geringfügige Blutverluste
Häufig: Dyspepsie, Bauchschmerzen, Blähungen, Inappetenz
Selten: Gastritis, Haematemesis, gastrointestinale Blutungen, blutiger Durchfall, Melaena, gastrointestinale Ulzera (mit oder ohne Blutung und Durchbruch)
Sehr selten: Colitis (einschließlich blutende Dickdarmentzündungen und Verstärkung von ulzerativen Dickdarmentzündungen oder Morbus Crohn), Obstipation, Stomatitis (einschließlich ulzerative Stomatitis), Glossitis, Läsionen der

Speiseröhre, diaphragmaartige intestinale Strikturen (bei oralen Darreichungsformen), Pankreatitis
Nicht bekannt: Ischämische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Leberfunktionsstörungen (Erhöhung der Serumtransaminasen)

Gelegentlich: Hepatitis, Ikterus, Leberschäden

Sehr selten: Fulminante Hepatitis, Lebernekrose, Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exanthem, Pruritus

Gelegentlich: Urtikaria

Sehr selten: Bullöse Hautreaktionen, Ekzeme, Erytheme, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Dermatitis exfoliativa, Haarausfall, Photosensibilisierung, Purpura, allergische Purpura

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Sehr selten: Akute Niereninsuffizienz, Hämaturie, Proteinurie, Nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, Papillennekrose

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Ödem

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Symptome

Diclofenac

Es gibt kein typisches klinisches Bild einer Überdosierung von Diclofenac.

Als Symptome einer Überdosierung können auftreten: Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Durchfälle, Schwindel, Tinnitus und Krämpfe. Bei einer erheblichen Vergiftung sind akutes Nierenversagen und Leberschädigung sowie Atemdepression und Zyanose möglich.

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. Jedoch kann eine langfristige Einnahme (mehr als 6 bis 12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B₆ eine periphere sensorische Neuropathie hervorrufen. Bei kontinuierlicher Anwendung von Vitamin

B₆ über 2 Monate hinaus, in Dosen über 1 g pro Tag, können neurotoxische Nebenwirkungen auftreten.

Unter Einnahme von mehr als 2 g täglich wurden Neuropathien mit Ataxie und Sensibilitätsstörungen, zerebrale Konvulsionen mit Veränderungen des EEG und in Einzelfällen hypochrome Anämie und seborrhoische Dermatitis beschrieben.

Vitamin B₁₂

Nach hochdosierter parenteraler Anwendung (in seltenen Fällen auch nach oraler Gabe) wurden allergische Reaktionen, ekzematöse Hautveränderungen und eine gutartige Form der Akne beobachtet.

Therapie

Diclofenac

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch unter Kontrolle der Vitalfunktionen. Bei oraler Vergiftung Entfernung der Wirkstoffreste durch Magenspülung, Gabe von Aktivkohle und Laxans. Die Behandlung von Komplikationen wie Hypotonie, Niereninsuffizienz, Krämpfe, gastrointestinale Reizungen und Atemdepression ist unterstützend und ebenfalls symptomatisch. Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind wegen der hohen Proteinbindung nichtsteroidaler Antirheumatika sowie extensiven Metabolismus wahrscheinlich nicht hilfreich.

Nach Einnahme einer potentiell toxischen Überdosis kann die Verabreichung von Aktivkohle erwogen werden, außerdem Magendekontamination (Erbrechen, Magenspülung).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Diclofenac-Kombinationen

ATC-Code: M01AB55

Diclo-B G.L.-Kapseln sind eine Kombination aus Diclofenac-Natrium und den neurotrophen Vitaminen B₁, B₆ und B₁₂.

Pharmakodynamische Wirkungen

Diclofenac, eine nichtsteroidale Wirksubstanz, besitzt hauptsächlich aufgrund einer Hemmung der Prostaglandinsynthese antirheumatische, antiphlogistische, analgetische sowie antipyretische Eigenschaften und hemmt in hohen Dosen vorübergehend die experimentell ausgelöste Thrombozytenaggregation.

Beim Menschen reduziert Diclofenac entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Diclofenac die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation.

Die Vitamine B₁ (Thiamin), B₆ (Pyridoxin) und B₁₂ (Cobalamin) erfüllen im Stoffwechsel die Funktion von Koenzymen mit besonderer Bedeutung für den neuralen Stoffwechsel und wirken sich günstig auf den analgetischen Effekt von Diclofenac-Natrium aus.

Die therapeutische Anwendung der genannten Vitamine bei Erkrankungen des Nervensystems dient einerseits zum Ausgleich begleitender Mangelzustände (eventuell aufgrund eines krankheitsbedingten gesteigerten Bedarfes) und andererseits zur Stimulation von natürlichen Reparaturmechanismen.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Diclofenac

Resorption

Diclofenac wird vollständig resorbiert.

Die therapeutischen Plasmakonzentrationen betragen 0,7 bis 2,0 µg/ml.

Mittlere Plasmaspitzenkonzentrationen von 1,5 µg/ml (5 µmol/l) werden im Durchschnitt zwei Stunden nach Verabreichung von 50 mg erreicht. Zwischen der resorbierten und der verabreichten Menge besteht eine lineare Beziehung.

Bei Einnahme einer Kapsel mit oder nach einer Mahlzeit erfolgt der Durchgang durch den Magen langsamer als wenn die Kapsel vor der Mahlzeit eingenommen wird. Die resorbierte Menge Diclofenac bleibt jedoch gleich.

Der Wirkstoff wird während der ersten Leberpassage (= „First-pass-Effekt“) etwa zur Hälfte metabolisiert, was eine unterschiedliche Verfügbarkeit bei oraler und rektaler gegenüber der parenteralen Gabe zufolge hat.

Bei wiederholter Verabreichung ändert sich die Kinetik nicht. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungsintervalle kommt es zu keiner Kumulation.

Verteilung

Proteinbindung: 99,7%, hauptsächlich an Albumin.

Das apparente Verteilungsvolumen lässt sich berechnen und beträgt demnach 0,12 bis 0,17 l/kg.

Diclofenac dringt in die Synovialflüssigkeit ein. Dort werden die Höchstkonzentrationen 2 bis 4 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen gemessen. Die apparente Halbwertszeit aus der Synovialflüssigkeit beträgt 3 bis 6 Stunden. Bereits 2 Stunden nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration liegt die Konzentration des Wirkstoffes in der Synovialflüssigkeit höher als im Plasma und bleibt bis zu 11 Stunden lang höher.

Biotransformation

Die Biotransformation von Diclofenac erfolgt teilweise durch Glucuronidierung des intakten Moleküls, aber vorwiegend durch einfache und mehrfache Hydroxylierung und Methoxylierung. Dadurch entstehen mehrere phenolische Metaboliten, die dann weitgehend an Glucuronsäure konjugiert werden. Zwei dieser phenolischen Metaboliten sind, wenn auch wesentlich weniger als Diclofenac, pharmakologisch wirksam.

Elimination

Die Elimination von Diclofenac aus dem Plasma erfolgt mit einer systemischen Clearance von 263 ± 56 ml/min (Mittelwert $\pm$ SD). Die terminale Halbwertszeit beträgt 1 bis 2 Stunden. Auch vier der Metaboliten, darunter die beiden aktiven Metaboliten, haben eine kurze Halbwertszeit von 1 bis 3 Stunden. Eine wesentlich längere Halbwertszeit hat der praktisch inaktive Metabolit 3'-Hydroxy-4'-Methoxy-Diclofenac. Etwa 60% der applizierten Dosis werden im Urin ausgeschieden, und zwar als Glucuronid des intakten Moleküls und in Form von Metaboliten, die ebenfalls überwiegend an Glucuronsäure konjugiert sind. Weniger als 1% wird in unveränderter Form ausgeschieden. Der Rest der Dosis wird in Form von Metaboliten über die Galle in den Faeces ausgeschieden.

Thiamin

Thiamin hat nach oraler Gabe einen dosisabhängigen dualen Transportmechanismus:

Aktive Resorption bis zu Konzentrationen von 2 µmol und passive Diffusion über 2 µmol. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 4 Stunden.

Der menschliche Körper kann etwa 30 mg Thiamin speichern. Auf Grund der raschen Verstoffwechslung ist die Reservekapazität mit 4 bis 10 Tagen sehr limitiert.

Pyridoxin

Pyridoxin wird rasch und hauptsächlich im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert und mit einem Maximum zwischen 2 und 5 Stunden ausgeschieden.

Etwa 40 bis 150 mg können gespeichert werden, die Ausscheidung im Harn beträgt 1,7 bis 3,6 mg pro Tag.

Cobalamin

Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt nach 2 Mechanismen:

- Freisetzung durch die Magensäure und sofortige Bindung an den intrinsic factor,
- unabhängig vom intrinsic factor durch passiven Einstrom ins Blut.

Bei Dosierungen über 1,5 µg gewinnt letzterer Mechanismus an Bedeutung.

Patienten mit perniziöser Anämie resorbieren nach oraler Gabe etwa 1% von 100 µg und darüber.

Vitamin B₁₂ wird hauptsächlich in der Leber gespeichert, der Tagesbedarf liegt bei 1 µg. Die turnover rate beträgt 2,5 µg B₁₂ pro Tag oder 0,05% der gespeicherten Menge. Vitamin B₁₂ wird hauptsächlich in die Galle sezerniert und der größte Teil im enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Diclofenac

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschriebenen Gefahren hinausgehen. Die chronische Toxizität von Diclofenac zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. In einer 2-Jahres-Toxizitätsstudie wurde bei mit Diclofenac behandelten Ratten eine dosisabhängige Zunahme von thrombotischen Gefäßverschlüssen am Herzen beobachtet.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität führte Diclofenac zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu Störungen der Implantation und frühen Embryonalentwicklung bei der Ratte. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorgangs wurden durch Diclofenac verlängert. Das embryotoxische Potential von Diclofenac wurde an zwei Tierarten (Ratte, Kaninchen) untersucht. Fruchttod und Wachstumsretardierung traten bei Dosen im maternal-toxischen Bereich auf. Auf Basis der verfügbaren Daten wird Diclofenac als nicht-teratogen betrachtet. Dosen unterhalb der maternal-toxischen Grenze hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen. Die geringfügigen Wirkungen von Diclofenac auf die Reproduktionsparameter und die Geburt sowie die Verengung des Ductus arteriosus Botalli *in utero* sind pharmakologische Folgen dieser Klasse der Prostaglandinsynthesehemmer.

Vitamine B₁, B₆ und B₁₂

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Chronische Toxizität: Hinsichtlich Vitamin B₁ sind nur limitierte Tierstudien vorhanden. Es gibt keine Daten zur chronischen und subchronischen Toxizität bei hochdosierter Exposition mit wasserlöslichen Thiaminderivaten.

Die orale Verabreichung von 150 mg Vitamin B₆ pro kg KG/Tag über einen Zeitraum von etwa 100 Tagen verursachte bei Hunden Ataxien, Muskelschwäche, Gleichgewichtsstörungen sowie degenerative Veränderungen der Axone und Myelinscheiden. Ferner traten im Tierversuch nach hohen Vitamin B₆-Dosen sensorische Neuropathien und allgemeine Funktionsänderungen des zentralen Nervensystems auf.

Hinsichtlich Tierversuche zur Toxizität von Vitamin B₁₂ stehen nur beschränkt Daten zur Verfügung. Im Allgemeinen zeigte Vitamin B₁₂ aber eine geringe Toxizität.

Reproduktionstoxizität: Maternale Vitamin B₁-Gaben beeinflussen den Thiaminstatus und den Thiaminmetabolismus der Nachzucht.

Vitamin B₆ ist im Tierversuch unzureichend geprüft. Eine Embryotoxizitätsstudie an Ratten ergab keine Hinweise auf ein teratogenes Potential. Bei männlichen Ratten führte die Gabe von sehr hohen Dosen von Vitamin B₆ zu Spermatogeneseschäden.

Es gibt keine Berichte zu Nebenwirkungen betreffend männlicher oder weiblicher Fertilität oder betreffend prä- und postnataler Entwicklung nach Vitamin B₁₂-Verabreichung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Povidon

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)

Triethylcitrat

Talkum

Kapselhülle:

Rotes Eisenoxid (E 172)

Gelbes Eisenoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVdC/Aluminium-Blisterpackung mit 30 bzw. 50 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22181

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.