

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arca-Be Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine überzogene Tablette enthält:

| | |
|---|--------|
| Thiamindisulfid (Vitamin B ₁) | 100 mg |
| Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B ₆) | 200 mg |
| Cyanocobalamin (Vitamin B ₁₂) | 200 µg |

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine überzogene Tablette enthält 133,22 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Weißer, glänzender, runder, bikonvexer überzogener Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologische Systemerkrankungen, die auf einem Mangel an B-Vitaminen beruhen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1mal täglich 1 Dragee. In Einzelfällen kann die Dosis auf 3mal täglich 1 Dragee erhöht werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Dragees werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung sollte der Arzt entscheiden.

Nach spätestens 4 Wochen sollte entschieden werden, ob die Dosis reduziert werden kann. (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.)

Kinder und Jugendliche

Arca-Be Dragees dürfen bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Arca-Be Dragees dürfen wegen des hohen Wirkstoffgehalts bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose- Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharose-Isomaltase-Insuffizienz sollten Arca-Be Dragees nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thiamin wird durch 5-Fluorouracil inaktiviert, da 5-Fluorouracil kompetitiv die Phosphorylierung von Thiamin zu Thiaminpyrophosphat hemmt.

Antazida vermindern die Resorption von Thiamin.

Schleifendiuretika, z.B. Furosemid, können durch eine Hemmung der tubulären Rückresorption eine vermehrte Ausscheidung von Thiamin bei Langzeitbehandlung und damit eine Erniedrigung des Thiaminspiegels bewirken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von L-Dopa kann Vitamin B₆ die Dopa-Wirkung herabsetzen.

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

Alkohol und schwarzer Tee vermindern die Resorption von Thiamin.

Sulfilthaltige Getränke (z.B. Wein) fördern den Abbau von Thiamin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Generell beträgt die in der Schwangerschaft und Stillzeit empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 1,4 mg und für Vitamin B₆ 1,9 mg.

Diese Dosierungen dürfen in der Schwangerschaft nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B₁- und B₆- Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosen bislang nicht belegt ist.

Es liegen nur unzureichende Tierstudien bezüglich der Beeinflussung der Schwangerschaft, der embryo-foetalen und der prä- und postnatalen Entwicklung vor. Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eine Anwendung in der Schwangerschaft sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Stillzeit

Die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ gehen in die Muttermilch über. Hohe Konzentrationen von Vitamin B₆ können die Milchbildung hemmen. Tierexperimentelle Daten zum Ausmaß der Milchsekretion liegen nicht vor. Daher sollte nur nach Abwägung der Vorteile des Stillens für den Säugling und dem Therapienutzen der Frau entschieden werden, ob entweder das Stillen oder die Therapie mit Arca-Be eingestellt wird

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

Arca-Be Dragees haben keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit eingeteilt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$),

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Die langfristige Einnahme (mehr als 6-12 Monate) von Tagesdosen über 50 mg Vitamin B₆ kann eine periphere sensorische Neuropathie hervorrufen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalbeschwerden.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z.B. Schwitzen, Tachykardie und Hautreaktionen wie Juckreiz und Urtikaria.

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 aufgeführte 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

Vitamin B₁:

Thiamin besitzt eine große therapeutische Breite. Sehr hohe intravenöse 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 6-12 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin B₁ in Kombination mit Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₁₂
ATC-Code: A11DB

Thiamin (Vitamin B₁):

Thiaminpyrophosphat ist die wirksame Form des Vitamin B₁ und fungiert als Coenzym für eine Reihe von Enzymen (z.B. Pyruvatdehydrogenase und Transketolase). Dementsprechend ist Vitamin B₁ hauptsächlich in den Kohlenhydratstoffwechsel involviert; greift aber auch in die Lipid- und Aminosäuresynthese ein. Thiamin ist außerdem in die Leitung von Nervenimpulsen involviert.

Pyridoxin (Vitamin B₆):

Pyridoxalphosphat, die biologisch aktive Form von Pyridoxin, ist das determinierende Coenzym im Aminosäurestoffwechsel. Es ist an der Entstehung physiologisch aktiver Amine (z.B. Serotonin, Histamin, Adrenalin) durch Decarboxylierung beteiligt, als auch an anabolen und katabolen Prozessen durch Transaminierung.

Pyridoxalphosphat spielt im zentralen Nervensystem eine essentielle Rolle; speziell im enzymatisch-kontrollierten Neurotransmitterstoffwechsel. Als ein Katalyst des ersten Biosyntheseschritts von Sphingosin spielt Pyridoxalphosphat eine Schlüsselrolle im Sphingolipidstoffwechsel. Sphingolipide sind essentielle Bestandteile der Myelinscheide der Nervenzellen.

Cobalamin (Vitamin B₁₂):

Vitamin B₁₂ in seiner aktiven Form (5-Deoxyadenosylcobalamin und Methylcobalamin) ist an der enzymatisch katalysierten intramolekularen Wasserstoffverschiebung und am intramolekularen Transfer der Methylgruppen beteiligt. Vitamin B₁₂ greift auch in die Methioninsynthese (eng verbunden mit der Nukleinsäuresynthese) und über die Umwandlung von Propionsäure in Succinylsäure in den Lipidstoffwechsel ein.

Vitamin B₁₂ ist an der Methylierung des Myelinbasisproteins, ein Bestandteil der Myelinscheide der Nervenzellen, beteiligt. Methylierung erhöht die lipophilen Eigenschaften des Myelinbasisproteins, was eine erhöhte Integration in die Myelinscheide fördert.

Kombination der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂:

Die Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ haben, bedingt durch ihre biochemische Verwandtschaft, einzeln als auch in Kombination eine spezielle Bedeutung für den Stoffwechsel des Nervensystems. Tierstudien zeigen, dass die Kombination von Vitamin B-Komplexen die regenerativen Prozesse von beschädigten Nervenbahnen beschleunigt, was im Endeffekt zu einer schnelleren Funktionswiederherstellung und Muskelinnervation führt. Bei diabetischen

Ratten verhinderte bzw. verminderte die Gabe von Vitamin B-Komplexen die charakteristische Nervenschädigung, sodass der Zerstörung der funktionellen Eigenschaften entgegengewirkt wurde.

Bei verschiedenen Schmerzmodellen bei Ratten zeigte die Gabe von Vitamin B₁, B₆ und B₁₂ antinozizeptive Wirkung, wobei die Wirksamkeit der Kombination die der Einzelgaben übertraf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kombinierte Gabe der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der Einzelvitamine.

Thiamin (Vitamin B₁):

Hat nach oraler Gabe einen dosisabhängigen dualen Transportmechanismus:

Aktive Resorption bis zu Konzentrationen von 2 µmol und passive Diffusion über 2 µmol.

Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Thiamin ergaben, dass die Absorption im Duodenum am höchsten und etwas geringer im oberen und mittleren Segment des Dünndarms ist. Beinahe keine Absorption erfolgt im Magen und den distalen Segmenten des Dünndarms. Thiamin das im Dickdarm gebildet wird, wird nicht absorbiert.

Nach Absorption durch die Darmmukosa wird das Thiamin über das Leber-Portalsystem in die Leber transportiert. In der Leber wird Thiamin mittels Thiaminkinase in Thiaminpyrophosphat (TPP) und Thiamintriphosphat (TTP) phosphoryliert.

Die Eliminationshalbwertszeit von Thiamin beträgt 1 Stunde in der Betaphase. Die Hauptexkretionsprodukte sind: Thiamincarboxylsäure, Pyrimin, Thiamin und einige noch nicht identifizierte Metaboliten (renale Exkretion). Je höher die Thiaminaufnahme, desto mehr unmetabolisiertes Thiamin wird innerhalb von 4-6 Stunden über die Nieren ausgeschieden.

Pyridoxin (Vitamin B₆):

Vitamin B₆ (Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin) wird rasch und hauptsächlich im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert und zu den Organen und ins Gewebe transportiert. Vitamine werden an Albumin gebunden. Ca. 80% des Pyridoxalphosphates wird an Proteine gebunden. Vitamin B₆ tritt in die Spinalflüssigkeit über, geht in die Muttermilch über und überwindet die Plazentaschranke. Das Hauptausscheidungsprodukt ist 4-Pyridoxinsäure; die Menge ist abhängig von der aufgenommenen Vitamin B₆-Dosis.

Cobalamin (Vitamin B₁₂):

Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt nach 2 Mechanismen:

- Freisetzung durch die Magensäure und sofortige Bindung an den intrinsischen Faktor mit dem der Vitamin B₁₂-Intrinsic-Faktor-Komplex gebildet wird.
- unabhängig vom intrinsischen Faktor durch passiven Einstrom ins Blut.

Studien an gesunden Probanden zu Folge wird ein Maximum von 1,5 µg oral verabreichtem Vitamin B₁₂ mit der Hilfe des intrinsischen Faktors absorbiert. Wird die orale Dosis erhöht, erreicht die Intrinsic-Faktor-abhängige-Aufnahme einen Sättigungsgrad und die diffusionsinduzierte Absorption erhöht sich. Ca. 90% des Plasmacobalamins wird an Proteine (Transcobalamine) gebunden. Der Hauptanteil des nichtzirkulierenden Vitamin B₁₂ im Plasma wird in der Leber gespeichert. Vitamin B₁₂ wird hauptsächlich in die Galle sezerniert und der größte Teil im enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. Wenn die Speicherkapazität des Körpers, bedingt durch hohe Dosen und im Speziellen durch parenterale Zufuhr überschritten wird, wird der überschüssige Anteil mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ ist sehr gering. Die bisher vorliegenden Daten lassen auf kein potentiell Risiko für den Menschen schließen.

In der Literatur gibt es keine Hinweise auf kanzerogene, mutagene, embryotoxische oder teratogene Eigenschaften der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂.

Wiederholte Toxizitätsstudien mit Vitamin B₁ und B₁₂ ergaben keine behandlungsbedingten Vergiftungserscheinungen. Bei Vitamin B₆ konnte bei einer Gabe von 20 mg/kg und 25 mg/kg pro Tag an Hunden und Ratten keine chronische Toxizität festgestellt werden. Nach hohen Vitamin B₆-Dosen und Langzeitanwendung führte dies bei Hunden und Ratten zu Neuropathien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Magnesiumstearat
Methylcellulose
Natriumstärkeglycolat
Gelatine
Mannitol
Talkum
Glycerol
Hochdisperses Siliziumdioxid
Gereinigtes Wasser

Tablettenüberzug:

Montanglykolwachs
Gelatine
Methylcellulose
Arabisches Gummi
Glycerol
Povidon
Calciumcarbonat
Hochdisperses Siliziumdioxid
Kaolin
Titandioxid (E 171)
Talkum
Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen: 24 Monate
Braunglasfläschchen: 30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung bestehend aus Bodenfolie: Hart-PVC, transparent mit PVDC-Beschichtung und Deckfolie: Aluminiumfolie heißsiegelfähig lackiert.
Braunglasfläschchen (Type III) mit Aluminiumschraubverschluss und PE-Dichtung.

Packungsgrößen: 20 und 90 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Arcana Arzneimittel GmbH, 1140 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-21190

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.08.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.03.2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.