**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

1. **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

1. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1 kapsułka twarda zawiera:

Diklofenak sodowy *(Diclofenacum natricum)* 50,00 mg

Tiaminy chlorowodorek (witamina B1) *(Thiamini hydrochloridum)* 50,00 mg

Pirydoksyny chlorowodorek (witamina B6) *(Pyridoxini hydrochloridum)* 50,00 mg

Cyjanokobalamina (witamina B12) *(Cyanocobalaminum)* 0,25 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

1. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka, twarda

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

1. **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**
   1. **Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Diclovit wskazany jest u 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
  1. **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 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**

Produktu leczniczego Diclovit nie stosować u dzieci i młodzieży 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.

* 1. **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 poniżej 18 lat (z uwagi na dużą zawartość witaminy B).
  1. **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 laktacji 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

Podczas stosowania NLPZ bardzo rzadko zgłaszano poważne reakcje skórne, niektóre zakończone zgonem, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (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 B6 w dawce dobowej przekraczającej 50 mg oraz w czasie krótkotrwałego (w ciągu 2 miesięcy) stosowania witaminy B6 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 B12 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.

* 1. **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 B6 |

* 1. **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.

Podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, diklofenak może być podawany wyłącznie jeśli jest to absolutnie wskazane. Jeśli diklofenak stosowany jest u kobiet planujących ciążę lub podczas pierwszego lub drugiego trymestru ciąży, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy możliwie okres.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyny mogą:

* **narazić płód na następujące zagrożenia:**
* toksyczny wpływ na układ krążenia i oddechowy (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym)
* zaburzenia nerek, które mogą doprowadzić do niewydolności nerek z małowodziem
* **narazić matkę i dziecko pod koniec ciąży na następujące zagrożenia:**
* wydłużenie czasu krwawienia i działanie przeciwpłytkowe, co może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek
* zahamowanie skurczów macicy, co może spowodować opóźniony lub wydłużający się poród

W związku z tym diklofenak przeciwwskazany jest w trzecim trymestrze ciąży.

*Witaminy B1, B6 i B12*

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 B1, B6 i B12 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 B1, B6 i B12*

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

* 1. **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.

* 1. **Działania niepożądane**

1. *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.

1. *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** 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 B6 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 |
| 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

* 1. **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 B1*

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

*Witamina B6*

Toksyczny potencjał witaminy B6 można uznać za bardzo niski. Długoterminowe stosowanie (dłużej niż 6 do 12 miesięcy) dawek dobowych przekraczających 50 mg witaminy B6 może jednak powodować neuropatię obwodową. Stałe przyjmowanie witaminy B6 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 B12*

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).

1. **WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**
   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 B1, B6 i B12.

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 B1 (tiamina), B6 (pirydoksyna) i B12 (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.

* 1. **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 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/min (średnia ± SD). Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 1 do 2 godzin. Cztery metabolity, w tym dwa czynne, również charakteryzują się krótkim okresem półtrwania (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 nie

zmienionej. 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 (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 B12 jest magazynowana głównie w wątrobie, a jej dobowe zapotrzebowanie wynosi około

1 µg. Rotacja witaminy B12 wynosi 2,5 µg na dobę lub 0,05% całkowitej ilości magazynowanej w organizmie.

Witamina B12 jest głównie wydzielana do żółci i w większości ponownie wchłaniania poprzez krążenie jelitowo-wątrobowe.

* 1. **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 B1, B6 i B12*

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 B1 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 B6 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 B6 występowały neuropatie czuciowe i zmiany w czynności ośrodkowego układu nerwowego. Dane z badań na zwierzętach, dotyczące toksycznego potencjału witaminy B12 są ograniczone, ale zasadniczo wykazano, że witamina B12 ma niską toksyczność.

Toksyczny wpływ na reprodukcję: witamina B1 w pożywieniu matki wpływa na wskaźniki stężenia tiaminy i metabolizm tiaminy u potomstwa.

Witamina B6 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 B6 prowadzi do zaburzeń spermatogenezy.

Brak doniesień o działaniach niepożądanych wynikających z podawania witaminy B12 dotyczących wpływu na płodność samców i samic lub na przed i pourodzeniowy rozwój.

1. **DANE FARMACEUTYCZNE**
   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

* 1. **Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

* 1. **Okres ważności**

30 miesięcy

* 1. **Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

* 1. **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.

* 1. **Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Brak specjalnych wymagań.

1. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Austria

1. **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie numer: 23761

1. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

22.02.2017

1. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.11.2019