

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEGAFLEX 50/8 mg MR kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Diklofenak sodyum	50 mg
(Diklofenak Sodyum %40 Pellet'e eşdeğer)	
Tiyokolşikosid	8 mg

Yardımcı madde(ler):

Sukroz	28.00 mg
Mannitol (E 421)	32.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

MR kapsül.

Diklofenak sodyum MR pellet ve tiyokolşikosid toz içeren kapsül renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde beyaz küreler ve sarı renkli toz şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MEGAFLEX MR, osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrı tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Genel bir öneri olarak, doz kişiye göre ayarlanmalı ve olası en kısa süreyle en düşük etkin doz verilmelidir. MEGAFLEX MR yetişkinlerde günde maksimum 2 kapsül kullanılmaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Hastalığın şiddetine bağlı olarak günlük doz yetişkinlerde günde 2 defa bir MEGAFLEX MR kapsüldür.

Semptomlar gece veya sabah en belirgin olduğunda, MEGAFLEX MR tercihen akşam verilmelidir.

Diklofenak sodyumun günlük dozu 150 mg'ı aşmamalıdır.

Tiyokolşikosid için önerilen günlük maksimum doz 16 mg'dır. Tedavi süresi 5-7 gündür. Toplam tedavi süresi ardışık 7 gün ile sınırlıdır.

Önerilen dozların aşılmasından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Kapsüller tok karına su ile alınmalıdır. Bölünmemeli ya da çiğnenmemelidir.

Ağız yolu ile uygulamayı takiben diyare gerçekleşirse, dozlama uygun bir şekilde azaltılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

MEGAFLEX MR'ın içeriğindeki diklofenakın ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalarda elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda diklofenak tedavisi önerilmemektedir. Eğer diklofenak tedavisi başlatılmışsa hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

Durumları şiddetlenebileceği için karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda diklofenak reçetelendiğinde yakın medikal takip yapılmalıdır.

MEGAFLEX MR içeriğindeki tiyokolşikosidin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

MEGAFLEX MR'ın güvenilirlik endişeleri nedeniyle, çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

Geriatrik popülasyon:

Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi, diklofenak da yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisi sırasında hastalar gastrointestinal kanamalar riski nedeni ile gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

MEGAFLEX MR'ın içeriğindeki tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirliği ve etkinliği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlı olan hastalarda,
- Aktif gastrit veya intestinal ülser, kanama ya da perforasyonda,
- Ciddi karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliğinde (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi, diklofenak da asetilsalisilik asit veya diğer prostaglandin sentetaz enzimini inhibe eden NSAİ ilaç kullanımı ile astım krizleri, ürtikerleri ve akut nezleleri alevlenen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİ'lere şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonları oluşturduğu

bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Anafilaktoid reaksiyonlar ve Önceden var olan astım).

- Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (UYARILAR bölümüne bakınız).
- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Tanımlanmış konjestif kalp yetmezliği (Sınıf II-IV), iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalıkta,
- Tüm gebelik dönemi boyunca,
- Laktasyon süresince,
- Kontrasepsiyon kullanmayan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda,
- 18 yaş ve altındaki çocuklarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MEGAFLEX MR'ın COX-2 inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'lerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Diklofenak sodyum

Kardiyovasküler risk:

- NSAİİ'ler, ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme risklerinde ölümcül olabilecek artışlara sebep olabilirler. Bu risk kullanım süresiyle birlikte artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalıkla ilgili risk faktörü taşıyan hastalarda bu risk en yüksek düzeydedir.
- MEGAFLEX MR'ın, koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ve sonrası ağrı kesici olarak kullanılması kontrendikedir.

Gastrointestinal risk:

- NSAİİ'ler, kanama, ülser, mide ya da bağırsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal advers etkilerle ilgili riskte ölümcül olabilecek artışlara sebep olabilir. Bu etkiler, kullanım sırasında her an, uyarıcı semptomlar göstermeden ortaya çıkabilir. Ciddi gastrointestinal etkiler için yaşlılar en büyük risk grubunu oluşturur.

Uyarılar

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar:

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma gösterilmiştir. COX-2 selektif ve non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek bir risk altında olabilir. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta böyle olay gelişimlerine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptom ve/veya belirtileri ile bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'nin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olay görülme riskini artırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen COX-2 selektif bir NSAİİ üzerinde gerçekleştirilen iki büyük, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (bkz. Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak sodyum da hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da kardiyovasküler olaylar riskinin artmasına neden olabilir. Tiazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedavi yanıtları bozulabilir. Diklofenak sodyum da dahil NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diklofenak sodyum tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

Diklofenak sodyum dahil NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle, MEGAFLEX MR sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği (hafif ve orta düzeyde) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kontrolsüz hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği, tanımlanmış iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olanlarda ancak çok dikkatli bir değerlendirilmeden sonra kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler-Gİ ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:

Diklofenak dahil NSAİİ'ler, mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi fatal olabilen ciddi Gİ advers etkilere neden olabilir. Bu ciddi advers etkiler NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda uyarıcı bir belirti ile veya belirti olmadan, tedavi sırasında herhangi bir zamanda oluşabilir. Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay geliştiren her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, büyük kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2 ila %4'ü arasında meydana geldiği görülmektedir. Bu eğilimlerin zaman içinde sürmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay geliştirme olasılığını arttırmaktadır. Ne var ki, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesi olan hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesi olan hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama geliştirme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. Ülser hikayesine ek olarak yapılan çalışmalarda, Gİ kanama riskini arttıracıya ek olarak aşağıdakiler gibi birlikte uygulanan bir çok tedavi ve komorbiditeye yol açabilecek bir çok durum tanımlanmıştır: oral

kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol bağımlılığı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması. Fatal Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalar tarafından bildirilmiştir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi uygulanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİİ dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve doktorlar NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenilirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı ve ek bir tedaviye başlanmalıdır. Koruyucu ilaçlar (mizoprostol veya protein pompa inhibitörleri) ile kombine tedavi bu hastalar için düşünülmelidir. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Başta yaşlılar olmak üzere Gİ toksisite öyküsü olan hastalar, her türlü alışılmadık abdominal semptomu (özellikle Gİ kanama) bildirmelidir. Beraberinde, sistemik kortikosteroidler, antikoagülanlar, anti-trombosit ajanlar ya da selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi ülserasyon ya da kanama riskini arttıracak ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.5. Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri).

Durumları şiddetlenebileceği için ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan hastalarda yakın medikal takip yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Gİ kanama ve ülserasyon gelişmesi halinde tedavi bırakılmalıdır.

Renal Etkiler:

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Böyle hastalarda NSAİİ uygulanması prostaglandin formasyonunda ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da aşikâr renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyona sebep olma riski en yüksek olan hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

Diklofenak dahil NSAİİ ilaç tedavisiyle sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiği için, kardiyak ya da böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon öyküsü olan hastalarda, yaşlılarda, diüretikler ya da böbrek fonksiyonunu anlamlı ölçüde etkileyen tıbbi ürünler ile birlikte tedavi edilen hastalarda ve herhangi bir nedenle örneğin; büyük bir ameliyat öncesi veya sonrasında olduğu gibi önemli ekstraselüler hacim eksikliği olan hastalarda özel bir dikkat gereklidir (bkz. bölüm 4.3.). Böyle vakalarda MEGAFLEX MR kullanıldığında, ihtiyat tedbiri olarak, renal fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Genellikle tedavi kesildikten sonra tedavi öncesi duruma dönlür.

İlerlemiş Böbrek Hastalıkları:

Diklofenakın ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalarda elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda diklofenak tedavisi önerilmemektedir. Eğer MEGAFLEX MR tedavisi başlatılmışsa hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, diklofenak ile ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. MEGAFLEX MR aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gösteren astımlı hastalarda oluşmaktadır (Kontrendikasyonlar, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Önceden var olan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, diklofenak da farmakodinamik özelliklerinden dolayı, enfeksiyonun semptom ve belirtilerini maskeleyebilir.

Deri Reaksiyonları:

Diklofenak da dahil olmak üzere NSAİ ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN) de içeren ve bazıları öldürücü olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ciddi olaylar uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk meydana geldiğinde diklofenak sodyum kullanımı durdurulmalıdır.

Önlemler

Genel:

Sinerjistik yararları ortaya koyan herhangi bir kanıtın olmaması ve ilave istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle diklofenakın, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörler de dahil olmak üzere NSAİ ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Yaşlı hastalarda, temel tıbbi esaslara dikkat edilmelidir. Özellikle, zayıf veya vücut ağırlığı düşük olan yaşlı hastalara etkili en düşük doz verilmesi tavsiye edilir.

MEGAFLEX MR'ın kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidin aniden durdurulması hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.

MEGAFLEX MR'ın [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarını tanıda kullanılan bu tanısal belirtilerin faydasını azaltabilir.

Hepatik etkiler:

Durumları şiddetlenebileceği için karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda MEGAFLEX MR reçetelendiğinde yakın medikal takip yapılmalıdır.

Diklofenak sodyum da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST seviyelerinde dikkate değer artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

MEGAFLEX MR ile uzun süreli tedavi sırasında, bir ihtiyat tedbiri olarak, karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerekir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse MEGAFLEX MR ile tedavi kesilmelidir.

Prodromal semptomlar olmaksızın diklofenak kullanımı ile hepatit görülebilir. Hepatik porfirisi olan hastalarda MEGAFLEX MR kullanılırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bir atağı tetikleyebilir.

Hematolojik etkiler:

Diklofenak sodyum da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, GI kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. MEGAFLEX MR da dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemogloblin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden advers şekilde etkilenebilecek hastalar MEGAFLEX MR kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Solunum sistemi hastalıkları:

Astım hastalarında, mevsimsel alerjik rinit, nazal mukozada şişme (örn. nazal polipler), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ya da solunum sisteminin kronik enfeksiyonları (özellikle alerjik rinit benzeri semptomlarla bağlantılı olarak), astım alevlenmeleri gibi NSAİİ ilaçlarla reaksiyonlar (analjeziklere tahammülsüzlük/analjezik astımı olarak da adlandırılır), Quincke ödemi ya da ürtiker diğer hastalardan daha sıktır. Bu nedenle, bu hastalara özel dikkat gösterilmesi önerilir (acil durum için hazır olma). Bu durum, başka maddelere alerjik olan, örneğin cilt reaksiyonları, kaşıntı ya da ürtiker bulunan hastalar için de geçerlidir.

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölüme sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktiflik bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara MEGAFLEX MR verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar için bilgi

Diklofenak, diğer NSAİ ilaçlar gibi, miyokard infarktüsü ya da felç gibi ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir ve bunlar hastanede yatma ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Ciddi kardiyovasküler olaylar uyarıcı semptomlar olmadan meydana gelebilir de, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, konuşmada pelteklik gibi belirti ve semptomlara dikkat etmeli ve bunlara benzer herhangi bir belirti ya da semptom görürlerse tıbbi yardım almalıdır. Hastalara bu izlemenin önemi vurgulanmalıdır (bkz. Uyarılar – Kardiyovasküler trombotik etkiler).

Bu sınıftaki diğer ilaçlar gibi diklofenak da rahatsızlığa ve nadiren, hastanede yatmayı gerektirebilen ve hatta öldürücü olabilen gastrointestinal ülser ve kanama gibi ciddi yan etkilere neden olabilir.

Ciddi gastrointestinal sistem ülserasyon ve kanaması, uyarıcı semptomlar bulunmadan da meydana gelebildiği için, doktorlar kronik tedavi uygulanan hastaları ülserasyon ve kanamanın belirti ve bulgularına dikkat etmeleri konusunda uyarmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemezi içeren herhangi bir belirti ya da semptom bakımından izlemeli ve onlara da bu izlemenin önemini bildirmelidirler (bkz. Uyarılar – Gastrointestinal etkiler – Ülserasyon, kanama ve perforasyon riski).

Diklofenak, diğer NSAİ ilaçlar gibi, ekfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi hastanede yatmayı gerektiren ve hatta ölümcül olabilen, deride ciddi yan etkilere neden olabilir. Ciddi deri reaksiyonları uyarı olmadan meydana gelebilir de, hastalar deride döküntü ve vezikül, ateş ya da kaşınma gibi diğer aşırı duyarlılık belirti ve semptomlarına dikkat etmeli ve herhangi bir belirti ya da semptom görürlerse tıbbi yardım almalıdır. Hastalarda herhangi tip bir döküntü meydana gelirse ilacı hemen durdurmaları ve mümkün olduğunca çabuk doktorlarına danışmaları söylenmelidir.

Hastalara, açıklanamayan kilo artışı ya da ödem belirti ve semptomlarını hemen doktorlarına bildirmeleri söylenmelidir.

Hastalara hepatotoksisitenin uyarıcı belirti ve semptomları konusunda bilgi verilmelidir (örneğin; bulantı, yorgunluk hali, letarji, prurit, sarılık, sağ üst kadranda duyarlılık ve grip benzeri sendrom). Eğer bunlar meydana gelirse, hastalara tedaviyi durdurup hemen tıbbi yardım almaları söylenmelidir.

Hastalara, bir anafilaktoid reaksiyon meydana gelirse (örneğin; solunum güçlüğü, yüz ya da boğazda şişme) acil tıbbi yardım almaları da söylenmelidir (bkz. Uyarılar).

Diklofenak, diğerk NSAİ ilaçlar gibi, hamileliğin son evrelerinde alınmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olacaktır.

Laboratuvar testleri:

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer test sonuçları anormal çıkarsa ya da kötüleşirse MEGAFLEX MR alımı durdurulmalıdır.

Tiyokolşikosid

Klinik öncesi çalışmalarda, oral yolla günde iki kez 8 mg'lık dozlarda gözlenen maruziyete yakın konsantrasyonlarda tiyokolşikosidin metabolitlerinden biri (SL59.0955), insanlarda anöploidiye (bölünen hücrelerde kromozom sayılarının birbirine eşit olmaması) neden olmuştur (bkz. bölüm 5.3.). Anöploidinin teratojenisite, embriyo/fetotoksisite, spontan düşük, kanser ve erkeklerde kısırlık için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

Pazarlama sonrası deneyiminde, tiyokolşikosidle sitolitik ve kolestatik hepatit bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak NSAİİ veya parasetamol kullanan hastalarda ağır vakalar (örn. fulminan hepatit) bildirilmiştir. Hastalar karaciğer toksisitesiyle ilgili olabilecek belirtileri hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.8.).

Tiyokolşikosidin çocuklarda kullanımını önerilmemektedir.

Tiyokolşikosid epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir (bkz. bölüm 4.8.).

Hastalar olası bir gebeliğin potansiyel riski ve izlenmesi gereken etkili kontrasepsiyon yöntemleri hakkında özenle bilgilendirilmelidir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tiyokolşikosid tedavisi kesilmelidir.

Yardımcı madde uyarıları:

MEGAFLEX MR sukroz içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz galaktoz malabsorbsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

MEGAFLEX MR mannitol içermektedir, ancak miktarı nedeni ile uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diklofenak Sodyum

Aşağıdaki etkileşimler, diklofenak SR ve/veya diklofenakın diğer farmasötik formları ile gözlemlenenleri içermektedir.

ADE-inhibitörleri:

Mevcut raporlarda, NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ADE inhibitörleriyle birlikte kullanan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Lityum:

NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibite edilmesine bağlanmaktadır. Dolayısıyla, NSAİİ'ler ve lityum eş zamanlı olarak verildiğinde hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir. Birlikte kullanıldığında diklofenak, lityumun plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Serum lityum düzeyinin takibi önerilir.

Diüretikler ve antihipertansif ajanlar:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, diklofenakın diüretikler ya da antihipertansif ajanlarla (örn. beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri) birlikte kullanılması antihipertansif etkilerinde bir azalmaya neden olabilir. Bu nedenle, kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır ve özellikle yaşlılarda olmak üzere hastaların kan basınçları periyodik olarak takip edilmelidir. Diüretikler NSAİ ilaçların nefrotoksitesini arttırabilir. Hastalar uygun bir şekilde hidrate edilmeli ve yüksek nefrotoksite nedeniyle özellikle diüretikler ve ADE inhibitörleri ile eşzamanlı olarak başladıktan sonra ve daha sonra da periyodik olarak böbrek fonksiyonunun takibine önem verilmelidir. Potasyum tutucu ilaçlarla birlikte kullanıldığında, serum potasyum düzeylerinde artış olabilir. Bu nedenle, serum potasyum düzeyleri sık sık izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Furosemid:

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, diklofenak sodyum-tiyokolşikosid kombinasyonu kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Renal Etkiler) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Digoksin:

Birlikte kullanıldığında diklofenak, digoksinin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Serum digoksin düzeyinin takibi önerilir.

NSAİ ilaçlar kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazmada kalp-glikozid düzeylerini arttırabilir.

Diğer NSAİ İlaçlar ve kortikosteroidler:

Diklofenak ve diğer sistemik NSAİ ilaçlar ya da kortikosteroidlerin birlikte uygulanması gastrointestinal istenmeyen etkilerin sıklığını arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kortikosteroidler, Gİ ülserasyon ve kanama riskini arttırır.

Antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar:

Birlikte uygulanmaları kanama riskini arttırdığı için dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Klinik çalışmalarda diklofenakın antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, diklofenak ve antikoagülanları birlikte alan hastalarda, çok ender durumlarda kanama riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle böyle hastaların dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Varfarin:

Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanamaları üzerindeki etkisi sinerjistik özelliktedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi Gİ kanaması geçirme riski bu iki ilacı tek başlarına kullanan hastalara göre daha yüksektir.

Aspirin:

Diklofenak aspirinle birlikte verildiğinde, serbest diklofenak klerensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını arttırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler):

Diklofenak dahil sistemik NSAİ ilaçlar ve SSRI'lerin birlikte uygulanmaları gastrointestinal kanama riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antidiyabetikler:

Klinik çalışmalar diklofenakın oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte, onların klinik etkilerini etkilemeksizin verilebileceğini göstermiştir. Ancak, çok ender olarak diklofenak ile tedavi sırasında antidiyabetik ilaçların dozunu ayarlamayı gerektirecek hipoglisemik ve hiperglisemik etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte uygulanmaları sırasında önlem olarak kan glikozu düzeyinin takibi önerilir.

Metotreksat:

NSAİ'ların tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümüülasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini artırabileceğini gösterir. NSAİİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkati olunmalıdır. Diklofenak dahil NSAİ ilaçların metotreksat ile tedaviden 24 saatten daha az bir zaman önce veya sonra verilmesine dikkat edilmesi önerilir. Çünkü metotreksatın kandaki konsantrasyonları yüksek olabilir ve toksisitesi artabilir.

Siklosporin ve takrolimus:

Diklofenak diğer NSAİ ilaçlar gibi renal prostaglandinler üzerine etkisiyle siklosporinin nefrotoksitesini artırabilir. Bu nedenle, siklosporin almayan hastalarda kullanan doza göre

daha düşük dozlarda verilmelidir. NSAİ ilaçların takrolimus ile birlikte kullanılması nefrotoksisitenin olası risk artışına neden olabilir. Bu, kalsinörin ve NSAİ ilaçların her ikisinin renal antiprostaglandin etkileri aracılığıyla olabilir.

Mifepriston:

NSAİ ilaçlar mifepristonun etkisini azalttığından, mifepriston kullanımından sonra 8-12 gün NSAİ ilaçlar kullanılmamalıdır.

Kinolon türevi antibakteriyel ilaçlar:

NSAİ ilaçlarla kinolonların birlikte kullanılmalarından dolayı çok ender olarak konvülsiyonlar bildirilmiştir.

Güçlü CYP2C9 inhibitörleri:

Diklofenak ile aktif CYP2C9 inhibitörleri (sülfınpirazon ve vorikonazol gibi) birlikte reçete edildiğinde dikkat edilmesi önerilir, bu pik plazma konsantrasyonunda önemli bir artışa neden olabilir ve diklofenak metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle diklofenak maruziyeti ile sonuçlanabilir.

Fenitoin:

Diklofenak ile eş zamanlı fenitoin kullanımında, fenitoine maruziyetteki beklenen artış nedeniyle, fenitoin plazma konsantrasyonu takip edilmelidir.

Zidovudin:

NSAİ ilaçlar zidovudinle birlikte kullanıldığında hematolojik toksisite riskini artırır.

Kolestipol ve kolestimamin:

Bu ajanlar diklofenak emilimini geciktirebilir veya azaltabilir. Dolayısıyla, diklofenak uygulamasının kolestipol/kolestimamin uygulamasından en az bir saat önce veya 4 ila 6 saat sonra gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Tiyokolşikosid

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, tiyokolşikosid, steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar, fenil butazon, analjezikler ve nörit tedavisinde kullanılan preparatlar, anabolik steroidler, sedatifler, barbitüratlar ve süksinil kolin ile başarılı ve güvenli bir şekilde birlikte uygulanmaktadır.

Tiyokolşikosidin kas-iskelet sistemi üzerinde kas gevşetici etki gösteren diğer ilaçlarla birlikte alınması, birbirlerinin etkisini artıracaklarından dolayı önerilmemektedir. Aynı sebepten ötürü, düz kaslar üzerine etkili olan bir diğer ilaçla birlikte kullanılması durumunda, istenmeyen etkilerin görülme sıklığının artması ihtimaline karşı, daha dikkatli olunmalı ve hastanın gözlemlenmesi gerekmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebe kalmakta zorlanan ya da kısırlık açısından inceleme altında olan kadınlarda MEGAFLEX MR tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

Gebelik dönemi

Tiyokolşikosid ile hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda teratojenik etkiler dahil olmak üzere üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. bölüm 5.3.). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. Sonuç olarak, MEGAFLEX MR gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.).

Laktasyon dönemi

MEGAFLEX MR içeriğindeki diklofenak ve tiyokolşikosid anne sütüne geçer. Bu nedenle, bebekteki istenmeyen etkileri önlemek için emzirme sırasında MEGAFLEX MR uygulanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Diğer NSAİ ilaçlar gibi diklofenak kullanımı dişi doğurganlığını bozabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmez. Tiyokolşikosid ile sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda -hiçbir klinik etki indüklenmeyen doz seviyelerinde- hiçbir fertilite bozulması göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitésinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. bölüm 5.3.). Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MEGAFLEX MR alırken görme bozuklukları, baş dönmesi, vertigo, uyku hali ya da diğer merkez sinir sistemi bozuklukları yaşayan hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda gözlemlenen diklofenak ve tiyokolşikosid'in ayrı ayrı kullanımına bağlı olarak rapor edilen advers etkiler aşağıda listelenmiştir:

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Diklofenak sodyum

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni, anemi (hemolitik ve aplastik anemi dahil), agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık, anaflaktik ve anaflaktoid reaksiyonlar (hipotansiyon ve şok dahil)

Çok seyrek: Anjiyoödem (yüz ödemi dahil)

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Dezoryantasyon, depresyon, uykusuzluk, kabus görme, irritabilite, psikotik bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Uyku hali

Çok seyrek: Parestezi, hafıza bozukluğu, konvülsiyon, anksiyete, titreme, aseptik menenjit, disgözi, serebrovasküler olay

Bilinmiyor: Konfüzyon, halüsinasyon, duygu bozukluğu, halsizlik

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozukluğu, bulanık görme, çift görme

Bilinmiyor: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Çok seyrek: Kulak çınlaması, işitmede zayıflama

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Palpitasyonlar, göğüs ağrısı, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Hipertansiyon, vaskülit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Astım (dispne dahil)

Çok seyrek: Pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, dispepsi, abdominal ağrı, gaz, anoreksi

Seyrek: Gastrit, gastrointestinal kanama, hematemez, melena, kanlı diyare, gastrointestinal ülser (kanamalı veya kanamasız - perforasyon ile veya perforasyon olmaksızın), proktit
Çok seyrek: Kolit (hemorajik kolit ve ülseratif kolit veya Crohn hastalığının alevlenmesi dahil), kabızlık, stomatit, glossit, özofagus bozukluğu, intestinal diyafram hastalığı, pankreatit, hemoroidler

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminazlarda artış

Seyrek: Hepatit, sarılık, karaciğer bozukluğu

Çok seyrek: Fulminan hepatit, hepatik nekroz, karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Büllöz dermatit, egzama, eritem, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), eksfoliyatif dermatit, alopesi, ışığa duyarlılık reaksiyonu, purpura, Henoch-Schonlein purpura, kaşıntı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom, tubulointerstisyel nefrit, renal papiller nekroz

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: İmpotans

Tiyokolşikosid

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Somnolans

Seyrek: Vazovagal senkop, geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon, konvülsiyonlar

Kardiyovasküler sistem hastalıkları

Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare (bkz. bölüm 4.4), gastralji

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Hepatobilier hastalıklar

Bilinmiyor: Sitolitik ve kolestatik hepatit (bkz. bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Alerjik deri reaksiyonu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Diklofenak sodyum

Semptomlar

Diklofenak doz aşımına bağlı tipik bir klinik tablo yoktur. Doz aşımı, kusma, gastrointestinal kanama, diyare, baş dönmesi, kulak çınlaması ya da konvülsiyon gibi semptomlara neden olabilir. Ciddi zehirlenme durumunda, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı mümkündür.

Terapötik önlemler

Diklofenak dahil NSAİ ilaçlarla akut zehirlenmenin tedavisi, esas olarak destekleyici önlemler ve semptomatik tedaviden ibarettir.

Hipotansiyon, böbrek yetmezliği, konvülsiyon, gastrointestinal bozukluk ve solunum depresyonu gibi komplikasyonlara karşı destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanır.

Proteinlere yüksek oranda bağlanmaları ve yaygın metabolizmaları nedeniyle diklofenak dahil NSAİ ilaçların eliminasyonunda muhtemelen zorlu diürez, diyaliz veya hemoperfüzyon gibi özel önlemler yardımcı değildir.

Potansiyel toksik bir doz aşımının alımından sonra aktif kömür kullanımı ve hayatı tehdit edici potansiyele sahip dozun alımından sonra gastrik dekontaminasyon (örn. kusma, gastrik lavaj) düşünülebilir.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosid ile tedavi edilen hastalarda aşırı dozun spesifik bir semptomu bildirilmemiştir.

Tedavi:

Doz aşımı olduğunda, medikal gözlem ve semptomatik tedbirler önerilmektedir (bkz. bölüm 5.3).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvar ve anti-romatizmal ürünler, non-steroidler, asetik asit türevleri ve ilişkili maddeler ve Santral etkili miyorelaksan

ATC kodu: M01AB05 (diklofenak sodyum) ve M03BX05 (tiyokolşikosid)

Etki mekanizması

Diklofenak sodyum, belirgin antiromatizmal, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip, steroid yapıda olmayan bir bileşimdir. Deneysel olarak da gösterildiği üzere, prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu diklofenakın etki mekanizması için esas kabul edilmektedir. Prostaglandinler enflamasyon, ağrı ve ateş oluşumunda majör rol oynarlar.

Diklofenak sodyum, *in vitro* olarak, insan vücudunda erişilenlere eşdeğer konsantrasyonlarda, kıkırdakta proteoglikan biyosentezini baskılamaz.

Farmakodinamik etkiler

Diklofenak sodyum

Diklofenak, romatizmal hastalıklarda kullanıldığında, antiinflamatuvar ve analjezik özellikleriyle dinlenme sırasında ve hareket halinde ortaya çıkan ağrı, sabah sertliği ve eklemlerde şişme gibi semptom ve belirtileri belirgin bir şekilde ortadan kaldırır ve aynı zamanda fonksiyonda düzelme sağlar.

Travma sonrası ve postoperatif inflamatuvar durumlarda diklofenak sodyum, hem spontan ağrıyı hem de hareket halindeki ağrıyı hızla dindirir ve inflamatuvar şişme ve yara ödemi azaltır.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yarı-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosit türevidir.

Tiyokolşikosid, *in-vitro* ortamda yalnızca GABA-A ve striknine-duyarlı glisin reseptörlerine bağlanır. Bir GABA-A reseptör antagonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABA-A reseptörleriyle etkileşim özellikleri, dolaşımdaki ana metaboliti olan glukuronid türeviyle kalitatif ve kantitatif olarak ortaktır (bkz. bölüm 5.2).

Tiyokolşikosid ve ana metabolitinin kas gevşetici özellikleri, *in vivo* olarak sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen çeşitli prediktif modellerde gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin spinalize sıçanlarda kas gevşetici etkisinin bulunmaması, bu bileşiğin baskın supraspinal etkisini göstermektedir.

Çeşitli deneysel modellerde oral, subkütan, intraperitoneal ve intramüsküler uygulamalardan sonra tiyokolşikosidin antiinflamatuvar ve analjezik etkinliğe sahip olduğu da anlaşılmıştır.

Ayrıca, farmako-EEG çalışmalarında, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Diklofenak sodyum

Emilim:

Değişmemiş diklofenak ve hidrokisillenmiş metabolitlerinin idrardaki miktarlarından edinilen bilgilere göre, kontrollü salımlı diklofenak ve mide suyuna dayanıklı tabletlerden salınan ve emilen diklofenak miktarı aynıdır.

Bununla birlikte diklofenakın, diklofenak sodyum-tiyokolşikosid tabletlerden sistemik yararlanımı, aynı dozdaki mide suyuna dayanıklı tabletlerle elde edilenin ortalama % 82'sidir (muhtemelen "ilk geçiş" metabolizmasına bağımlı salınma oranından dolayı).

Diklofenak tabletlerden etkin maddenin daha yavaş salınmasının bir sonucu olarak, ulaşılan doruk konsantrasyonlar mide suyuna dayanıklı enterik kaplı tabletlerin verilmesinden sonra elde edilenlerden daha düşüktür.

Uzatılmış salımlı bir tabletin alınmasından ortalama 4 saat sonra ortalama doruk plazma konsantrasyonlarına erişilir. Diklofenakın sistemik yararlanımı ve emilimi üzerine yiyeceklerin klinik olarak önemli bir etkisi yoktur.

Diğer taraftan, diklofenak alındıktan 24 saat sonra 13 ng/ml (40 nmol/L) olan ortalama plazma konsantrasyonları saptanabilir. Emilen miktar doz ile lineer olarak ilişkilidir.

Karaciğerden ilk geçişinde ("ilk geçiş" etkisi) diklofenakın yaklaşık yarısı metabolize edildiği için, oral veya rektal verilmesini takiben konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan, aynı dozun parenteral yolla verilmesini takiben elde edilenin yaklaşık yarısıdır.

Tekrar eden dozlarda verildikten sonra farmakokinetik davranışı değişmez. Tavsiye edilen doz aralıklarına uyulduğu takdirde bir birikme meydana gelmez.

Dağılım:

Diklofenakın %99.7'si başlıca serum albümini (%99.4) olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Hesaplanan sanal dağılım hacmi 0.12 ila 0.17 L/kg' dır.

Diklofenak sinoviyal sıvıya geçer. Plazmada doruk konsantrasyona ulaştıktan 2 ila 4 saat sonra sinoviyal sıvıda maksimum konsantrasyonlara erişir. Sinoviyal sıvıdan eliminasyon yarı ömrü 3 ila 6 saattir. Doruk plazma düzeylerine eristikten 2 saat sonra, sinoviyal sıvıda etkin madde konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksek düzeye ulaşır ve 12 saat boyunca plazmadakinden daha yüksek kalır.

Biyotransformasyon:

Diklofenakın biyotransformasyonu, kısmen esas molekülün glukuronidasyonu, fakat esas olarak, çoğu glukuronid konjugatlarına dönüşen, çeşitli fenolik metabolitlerin (3'-hidroksi-

4'-hidroksi-,5-hidroksi, 4',5-dihidroksi- ve 3' hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) elde edildiği, tek veya multipl hidrosilasyonu ve metoksilasyonu ile olur. Bu fenolik metabolitlerin ikisi biyolojik olarak, fakat diklofenaktan çok daha az derecede aktiftir.

Eliminasyon:

Diklofenakın total sistemik klerensi 263 ± 56 ml/dak.'dır. Plazmadaki terminal yarı ömrü 1 ila 2 saattir. Metabolitlerin 4'ü (2 tane aktif olanı da dahil) 1-3 saat olan kısa plazma yarı ömrüne sahiptir. Bir metabolitin (3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) plazma yarı ömrü çok daha uzundur. Ancak, bu metabolit hemen hemen etkisizdir.

Verilen dozun yaklaşık % 60'ı esas molekülün glukuronid konjugatı şeklinde ve çoğu glukuronid konjugatlarına dönüşen metabolitleri halinde idrarla atılır. %1'inden daha azı değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Dozun geri kalan kısmı, metabolitleri halinde safra yoluyla feçese atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Diklofenak doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosid, santral etkili miyorelaksan olup beyaz - sarı renkli kristal tozdur.

Emilim:

Oral uygulama sonrasında plazmada tiyokolşikoside rastlanmaz, yalnızca iki metabolitine rastlanır: farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955. Her iki metabolitin de maksimum plazma konsantrasyonları uygulamadan 1 saat sonra ortaya çıkar. 8 mg'lık tek bir oral tiyokolşikosid dozunun uygulanmasını takiben, SL18.0740'ın Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla 60 ng/mL ve 130 ng.saat/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür: Cmaks yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15.5 ng.saat/mL (3 saate kadar)-39.7 ng.saat/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

Dağılım:

Tiyokolşikosid insanlarda serum proteinlerine düşük düzeyde bağlanır (%13) ve bu bağlanma terapötik tiyokolşikosid konsantrasyonuna bağımlı değildir; serum protein bağlanmasında esas olarak serum albümini rol oynamaktadır.

Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi ve sistemik klerensi yaklaşık olarak sırasıyla 43 L/saat ve 19 L/saattir. Her iki metabolit için hiçbir veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid önce aglikon 3-demetiltiyokolşikosine (SL59.0955) metabolize olur. Bu adımın esas olarak intestinal metabolizma aracılığıyla gerçekleşmesi, oral yolla uygulandığında dolaşımda değişmemiş tiyokolşikosid bulunmayışını açıklamaktadır.

Daha sonra SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.0740'a metabolize olur ve oral uygulama sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler.

SL59.0955, didemetil-tiyokolşisine de demetile olur.

Eliminasyon:

Radyolojik işaretli tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una dışkıda, % 20'sine idrarda rastlanır. İdrarla veya feçesle değişmemiş halde tiyokolşikosid atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955 idrarda ve feçeste bulunur, ancak didemetil-tiyokolşisine yalnızca feçeste rastlanır. SL18.0740 metaboliti, tiyokolşikosidin oral uygulaması sonrasında 3.2-7 saat arasında değişen bir görünür yarılanma ömrü ile elimine edilir. SL59.0955 metabolitinin ortalama yarı ömrü yaklaşık 0.8 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Diklofenak sodyum

Geriatrik popülasyon:

İlacın absorpsiyonu, metabolizması ve atılımında yaşa bağımlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Renal yetersizliği olan hastalarda, mutad dozlarda uygulandığında, tek doz kinetiğine göre diklofenakın birikmediği gösterilmiştir. Kreatinin klerensi <10 ml/dak. olduğunda, hidroksi metabolitlerin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerdekinden yaklaşık 4 kat daha fazladır. Bununla beraber, metabolitler safra vasıtasıyla temizlenirler.

Karaciğer yetmezliği:

Kronik hepatiti veya non-dekompanse sirozu olan hastalarda, diklofenakın kinetiği ve metabolizması karaciğer hastalığı olmayan hastalardaki ile aynıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Diklofenak sodyum

Diklofenak ile yapılan akut ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları ve genotoksisite, mutajenisite ve karsinogenisite çalışmalarından elde edilen prelinik veriler önerilen terapötik dozlarda insanlarda özel bir zarar ortaya koymamıştır. Diklofenakın fare, sıçan ya da tavşanlarda teratojenik bir potansiyele sahip olduğunu gösteren bir kanıt saptanmamıştır.

Diklofenak ebeveyn sıçanlarda doğurganlık üzerinde etki göstermemiştir. Aynı şekilde ceninin de prenatal, perinatal ve postnatal gelişimini de etkilememiştir.

Tiyokolşikosid

Akut toksisite:

Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde şiddetli kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem kemirgenlerde hem de kemirgen olmayanlarda konvülsiyonlara sebep olmuştur.

Kronik toksisite:

Tiyokolşikosid profili, parenteral ve oral uygulamayı takiben *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiştir.

Hem sıçanlarda ≤ 2 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda ≤ 2.5 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda, 6 aylık dönemlere kadar oral yoldan uygulanan tiyokolşikosid ile, primatlarda 0.5 mg/kg/güne kadar tekrarlayan dozlarda 4 hafta süreyle intramüsküler yoldan uygulanan tiyokolşikosid iyi tolere edilmiştir. Yüksek dozlarda, oral yolla akut uygulama sonrasında tiyokolşikosid köpeklerde kusmayı, sıçanlarda diyareyi ve hem kemirgenler hem de kemirgen olmayanlarda konvülsiyonları indüklemiştir.

Tiyokolşikosid, tekrarlayan uygulamalarda, oral yoldan uygulandığında gastrointestinal rahatsızlıklara (enterit, kusma), intramüsküler yoldan uygulandığında ise kusmaya sebep olmuştur.

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite:

Tiyokolşikosidin kendisi, bakterilerde gen mutasyonunu (Amcs testi), *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) indüklememiştir.

Majör glukuro-konjüge metaboliti SL18.0740, bakterilerde gen mutasyonunu (Ames testi) indüklememiştir; ancak *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan fare kemik iliğinde *in vivo* mikronukleus testi) indüklemiştir. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL18.0740'ın anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vivo* testte, terapötik dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha fazla) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir.

Temel olarak oral uygulamadan sonra oluşan aglikon metaboliti (3 demetiltiyokolşisin-SL59.0955), *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan sıçan kemik iliğinde *in vivo* oral mikronukleus testi) indüklemiştir. Mikronukleusların çoğunlukla, kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vivo* testteki maruziyetlerde, oral olarak günde iki kez 8

mg'lık terapötik dozlarda insan plazmasında gözlemlenene yakın gözlemlenmiştir. Anöjenik etki, bölünen hücrelerde anöplöid hücre oluşumuna sebep olabilir. Anöplöidi, germ hücrelerini etkilediğinde, teratojenisite, embriyotoksisite/spontan düşük, bozulmuş erkek fertilitesi için bir risk faktörü olarak ve somatik hücreleri etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinen kromozom sayısında bir değişimdir ve heterozigosite kaybıdır. İntramüsküler uygulamadan sonra ağıkon metaboliti varlığı (3-demetiltyokolşisin-SL59.0955) değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla, bu uygulama yolu ile oluşan metabolitin oluşumu göz ardı edilemez.

Sıçanlarda, 12 mg/kg/gün tiyokolşikosid oral dozu, fötotoksisite ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur (büyüme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranının bozulması). Toksik etki içermeyen doz 3 mg/kg/gün'dür.

Tavşanlarda, tiyokolşikosid 24 mg/kg/gün'den başlayarak materno toksisite göstermiştir. Ayrıca, minör anormallikler gözlenmiştir (süpernümerer diş, asifikasyon geriliği).

Teratojenite:

Sıçanlarda 12 mg/kg dozda tiyokolşikosid fetotoksisite (gelişme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranında bozulma) ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur. Toksik etki göstermeyen doz 3 mg/kg olmuştur. Tavşanlarda tiyokolşikosid 24 mg/kg dozdan başlayarak maternal toksisite göstermiştir. Ayrıca minör anormallikler (fazla kaburga, kemikleşmede gecikme) gözlenmiştir.

Fertilite bozuklukları:

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir fertilite çalışmasında, 12 mg/kg'a, yani klinik etki oluşturmayan doz düzeylerine kadar fertilitede bir bozulma gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitenin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. bölüm 4.4.).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Mannitol (E 421)

Krospovidon

Hidroksi Propil Metil Selüloz

Etil Selüloz

Dietil Ftalat

Starch RX

Aerosil 200

Kapsül içeriği olarak;

İndigotin-FD&C mavi 2 (E132)

Eritrosin- FD&C kırmızı 3 (E127)

Jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 MR kapsül, PVC/PVDC Şeffaf Folyo / Alüminyum folyo ambalajda ve karton kutuda kullanma talimatıyla ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

E-Mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

253/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.10.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ