

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOLTONİK 8 mg/50 mg Efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Diklofenak potasyum 50 mg

Tiyokolşikosid 8 mg

Yardımcı madde(ler):

Kroskarmelloz sodyum 30 mg

Sodyum nişasta glikolat 20 mg

Sodyum karbonat 100 mg

Sorbitol (E 420) 857 mg

Potasyum bikarbonat 650 mg

Yardımcı maddeler için 6. 1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan Tablet

Yuvarlak sarımsı beyaz renkli tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VOLTONİK, osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrıda 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. VOLTONİK, yetişkinlerde günde maksimum 2 tablet kullanılmaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Hastalığın şiddetine bağlı olarak günlük doz yetişkinlerde günde 2 defa bir tablettir.

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

Diklofenak potasyumun günlük maksimum 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 kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Efervesan tabletler tok karına bir bardak suda (150 mL) eritilerek alınmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

VOLTONİK'in 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 şiddetlendirebileceği için karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda diklofenak reçetelendiğinde yakın medikal takip yapılmalıdır.

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

Pediyatrik popülasyon:

VOLTONİK'in güvenlik endişeleri nedeniyle çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 5.3.).

Geriyatrik popülasyon:

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

VOLTONİK'in içeriğindeki tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirliği ve etkinliği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlı olan hastalarda,
- Aktif gastrit veya intestinal ülser, kanama ya da perforasyonda,
- Ciddi karaciğer, böbrek veya kalp yetmezliğinde (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) 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 NSAİİ'lere şiddetli, nadiren ölümcül anaflaksi benzeri reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Anaflaktoid 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

VOLTONİK'in COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ'lerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Diklofenak potasyum

Kardiyovasküler risk

- NSAİİ'ler, ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inne 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.

- VOLTONİK'in, 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 (CV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma gösterilmiştir. COX-2 selektif ve non-selektif tüm NSAİİ'lar 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 GI 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 (Kontrendikasyonlar bölümüne bakınız).

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak potasyum da hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da kardiyovasküler olaylar riskinin artmasına neden olabilir. Tiazid grubu diüretikler veya loop diüretiklerle tedavi alan hastaların NSAİİ'leri kullanırken diüretik tedavisi yanıtları yanıtları bozulabilir. Diklofenak

potasyum da dahil NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diklofenak potasyum tedavisi başlangıcında, ve tüm tedavi boyunca bu hastaların kan basınçları yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

Diklofenak potasyum da dahil NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle VOLTONİK, sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği (hafif veya orta düzeyde) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Gastrointestinal Etkiler-Gİ ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:

Diklofenak dahil tüm NSAİİ'ler, mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta 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 artırmaktadır. Ne var ki, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

NSAİİ'ler önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesi olan hastalarda 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 arttıracılabilecek aşağıdakiler gibi birlikte uygulanan birçok tedavi ve komorbiditeye yol açabilecek birçok 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'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 şiddetlendirebileceği 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 papiler nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Böyle hastalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç uygulanması prostaglandin formasyonunda ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da aşikâr renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyon verme riski en yüksek olan hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve ACE 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 VOLTONİK kullanıldığında, ihtiyat tedbiri olarak, renal

fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Genellikle tedavi kesildikten sonra tedavi öncesi duruma dönülür.

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 VOLTONİK tedavisi önerilmemektedir. Eğer VOLTONİK tedavisi başlatılmışsa hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak ile ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar da dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar görülebilir. VOLTONİK 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 (bkz. Kontrendikasyonlar Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Önceden varolan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler gibi, VOLTONİK da farmakodinamik özelliklerinden dolayı enfeksiyon belirtilerini ve semptomlarını maskeleyebilir.

Deri reaksiyonları:

Diklofenak da dahil olmak üzere NSAİİ ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (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 bilgilendirilmelidir ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk meydana geldiğinde diklofenak potasyum kullanımını 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 sistemik NSAİİ'lerle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Yaşlılarda temel tıbbi esaslara dikkat edilmelidir. Özellikle zayıf bünyeli veya vücut ağırlığı düşük olan yaşlılarda etkili en düşük doz verilmesi tavsiye edilir.

VOLTONİK'in 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.

VOLTONİK'in [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 reçetelendiğinde yakın medikal takip yapılmalıdır.

Diklofenak potasyum 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 tedavinin devam etmesiyle geçici olabilir. NSAİİ'le 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. VOLTONİK ile uzun süreli tedavi sırasında bir ihtiyat tedbiri olarak karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerekir. Anormal karaciğer fonksiyonları sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse VOLTONİK ile tedavi kesilmelidir.

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

Hematolojik etkiler

Diklofenak potasyum da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bu durum sıvı retansiyonu, GI kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. VOLTONİK de dahil olmak üzere diğer NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin 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 VOLTONİK kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Solunum sistemi hastalıkları:

Astımlı hastalarda, mevsimsel alerjik rinit, nazal mukozada şişme (örn. nazal polipler), kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya solunum sisteminin kronik enfeksiyonları (özellikle alerjik rinit benzeri semptomlarla bağlantılı olanlar), astım alevlenmeleri gibi NSAİ ilaçlarla reaksiyonlar /analjeziklere tahammülsüzlük/analjezik astımı olarak da adlandırılır), Quincke ödemi veya ürtiker diğer hastalardan daha sıktır. Bu nedenle, bu hastalarda özel dikkat gösterilmesi önerilir (acil durumlar için hazır olma). Bu durum, başka maddelere karşı alerjisi olan; örneğin cilt reaksiyonları, kaşıntı veya ürtiker geliştiği bilinen hastalar için de geçerlidir.

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümlü 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 VOLTONİK 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 bunlar 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 gelebilirse 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 anaflaktoid reaksiyon meydana gelirse (örneğin; solunum güçlüğü, yüz ya da boğazda şişme) acil tıbbi yardım almaları da söylenmelidir (bkz. Uyarılar).

Diklofenak, diğer 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 etkiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer test sonuçları anormal çıkarsa ya da kötüleşirse VOLTONİK 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 teratojenite, 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 uyarılmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.8.).

Tiyokolşikosidin çocuklarda kullanımı 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 bir kontrasepsiyon yöntemleri hakkında özenle bilgilendirilmelidir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tiyokolşikosid tedavisi kesilmelidir.

VOLTONİK'in içeriğinde bulunan 861 mg sorbitol nedeniyle nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

VOLTONİK'in her dozu 1.99 mmol sodyum içermektedir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

VOLTONİK'in her dozu 6.64 mmol potasyum içerir. Bu durum böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diklofenak potasyum:

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 NSAİİ 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 NSAİİ 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 potasyum-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 kullanılan diklofenak, digoksinin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Serum digoksin düzeyinin takibi önerilir.

NSAİİ ilaçlar kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazmada kalp-glikozid düzeylerini artırabilir.

Diğer NSAİİ'ler ve kortikosteroidler:

Diklofenak ve diğer sistemik NSAİİ'ler veya kortikosteroidlerin birlikte kullanılması, gastrointestinal yan etkilerin sıklığını artırabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kortikosteroidler, Gİ ülserasyon veya kanama riskini artırır.

Antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar

Birlikte uygulamaları kanama riskini artıracığından, dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Klinik çalışmalarda diklofenakin antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, diklofenak ve antikoagülanları birlikte alan hastalarda, çok ender durumlarda kanama riskinin arttığına ilişkin izole raporlar bulunmaktadır. Bu nedenle böyle hastaların yakından izlenmesi tavsiye edilir.

Varfarin:

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

Aspirin:

Diklofenak aspirinle birlikte verildiğinde, serbest diklofenak klirensi 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 artırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI):

Diklofenak dahil sistemik NSAİİ'lerin ve selektif serotonin geri-alım inhibitörlerinin birlikte kullanılması, gastrointestinal kanama riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antidiyabetikler:

Klinik çalışmalar diklofenakin 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 glikoz düzeyinin takibi önerilir.

Metotreksat:

NSAİ'ların tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini artırabileceğini gösterir. NSAİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli 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 yükselebilir ve toksisitesi artabilir.

Siklosporin ve takrolimus:

Diklofenak diğer NSAİ ilaçlar gibi renal prostaglandinler üzerine etkisiyle siklosporin nefrotoksitesini artırabilir. Bu nedenle, siklosporin kullanmakta olan hastalara, bu ilacı kullanmayan hastalara kıyasla daha düşük dozda verilmelidir. NSAİ ilaçların takrolimus ile birlikte kullanılması nefrotoksitenin olası risk artışına neden olabilir. Bu, kalsinörin ve NSAİ ilaçların her ikisinin renal antiprotaglandin etkileri aracılığıyla olabilir.

Mifepriston:

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

Kinolon türevi antibakteriyal ilaçlar:

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

Güçlü CYP2C9 İnhibitörleri:

Diklofenak ile aktif CYP2C9 inhibitörleri (sülfınpirazon ve vorikanozol 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 toksiste riskini artırır.

Kolestipol ve kolestiramin:

Bu ajanlar diklofenak emilimini geciktirebilir veya azaltabilir. Dolayısıyla, diklofenak uygulamasının kolestipol/kolestiramin 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, fenilbutazon, analjezikler ve nörit tedavisinde kullanılan preparatlar, anabolik steroidler, sedatifler, barbituratlar ve süksinil kolin ile, başarılı ve güvenli bir şekilde birlikte uygulanmaktadır.

Tiyokolşikosid'in kas-iskelet sistemi üzerinde kas gevşetici etki gösteren diğer ilaçlarla birlikte alınması, birbirlerinin etkisini artırabileceklerinden 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 VOLTONİK 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, VOLTONİK gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Diğer NSAİİ'ler gibi diklofenak kullanımı dişi doğurganlığı bozabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmez. Tiyokolşikosid ile sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda -hiçbir klinik etki indüklemeyen doz seviyelerinde- hiçbir fertilite bozulması göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilesinin 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

VOLTONİK, 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Diklofenak potasyum

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık, anafilaktik ve anafilaktoid 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 hastalıklar

Yaygın: Baş ağrısı, göz kararması, baş dönmesi

Seyrek: Uyku hali

Çok seyrek: Parestezi, bellek bozukluğu, konvülsiyon, anksiyete, tremor, aseptik menenjit, tat duyusu bozuklukları, serebrovasküler olay

Bilinmiyor: Konfüzyon, halüsinasyon, duyu bozukluğu, halsizlik

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozuklukları, bulanık görme, çift görme

Bilinmiyor: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Çok seyrek: Kulak çınlaması, işitme bozukluğu.

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Palpitasyonlar, göğüs ağrısı, kalp yetersizliği, 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, ishal, dispepsi, karın ağrısı, barsaklarda aşırı gaz, anoreksi.

Seyrek: Gastrit, gastrointestinal kanama, hematemez, melena, kanlı ishal, gastrointestinal ülser (kanamalı veya kanamasız-perforasyon ile veya perforasyon olmaksızın), proktit.

Çok seyrek: Kolit (kanamalı kolit ve ülseratif kolitin veya Crohn hastalığının alevlenmesi dahil), kabızlık, stomatit, glossit, özofagus bozuklukları, intestinal diyafram hastalığı, pankreatit, hemoroidler.

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın: Transaminazlardaki 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, egzema, eritem, erythema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), ekfoliyatif dermatit, alopesi, ışığa duyarlılık reaksiyonu, purpura, Henoch-Schonlein purpura, kaşıntı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Akut böbrek yetersizliği, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom, interstisyel nefrit, renal papiller nekroz.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: İmpotans

Tiyokolşikosit

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Somnolans

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

Kardiyovasküler sistem bozuklukları

Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Hepatobiliyer hastalıklar

Bilinmiyor: sitolitik ve kolestatik sarılık (bkz. Bölüm 4.4.)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: 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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Diklofenak potasyum

Semptomlar

Diklofenak doz aşımının neden olduğu, tipik bir klinik tablo yoktur. Doz aşımı kusma, gastrointestinal kanama, ishal, göz kararması, kulak çınlaması veya 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 grubu: Antiinflamatuvar ve antiromatizmal ürünler, nonsteroidler, asetik asit türevleri ve ilişkili maddeler ve Santral etkili miyorelaksan

ATC Kodu: M01AB05 (Diklofenak potasyum) ve M03BX05 (Tiyokolşikosid)

Etki mekanizması

Diklofenak potasyum; belirgin analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özelliklere sahip bir nonsteroidal bileşik olan diklofenakin potasyum tuzunu içerir. Deneylemlerle gösterilmiş olan prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu, etki mekanizmasının temeli olarak kabul edilmektedir. Prostaglandinler enflamasyon, ağrı ve ateş meydana gelmesinde büyük rol oynarlar.

Diklofenak potasyum *in vitro* olarak, insanlarda ulaşılabilecek eşdeğer konsantrasyonlarda, kıkırdaktaki proteoglikan biyosentezini baskılamaz.

Farmakodinamik etkiler

Diklofenak potasyum

Diklofenak potasyumun'un orta ve ileri derecede şiddetli ağrıda belirgin analjezik etki gösterdiği bulunmuştur. Örneğin travmaya veya cerrahi girişimlere bağlı enflamasyon varlığında hem spontan, hem de hareket sırasındaki ağrıyı hızla iyileştirir ve enflamatuvar şişlik ve yaradaki 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 anti-enflamatuvar 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 potasyum

Emilim:

Diklofenak, diklofenak potasyum tabletlerden hızla ve tamamen emilir. Emilim, ilacın alımından hemen sonra başlar ve eşdeğer dozdaki mide asidine dayanıklı diklofenak sodyum tabletlerindeki miktar kadar emilir.

50 mg'lık bir tabletin alınmasından 20-60 dakika sonra plazmadaki ortalama doruk konsantrasyonu olan 3.8 mikromol/l'ye ulaşılır. Yemeklerle birlikte alınması, emilen diklofenak miktarını etkilemez, yalnızca emilim başlangıcını ve hızını hafifçe geciktirebilir.

Emilen miktar, dozun miktarı ile doğrusal orantıdadır.

Diklofenakın yaklaşık yarısı karaciğerden geçerken metabolize olduğundan ("ilk geçiş" etkisi), oral veya rektal kullanım sonrasındaki plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altındaki alan (EAA değeri), eşdeğer dozun parenteral yoldan verilmesinden sonraki EAA değerinin yarısı kadardır.

Farmakokinetik özellikler, tekrarlanan uygulamalardan sonra değişmez. Önerilen dozaj sınırları arasında kalındığında hiçbir birikim oluşmaz.

Dağılım:

Diklofenak'ın %99.7'si başlıca serum albumini (%99.4) olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Hesaplanan görünen dağılım hacmi, 0.12-0.17 l/kg'dır.

Diklofenak, sinovyal sıvıya geçer. Plazmada doruk seviyelerine eriştikten 2-4 saat sonra sinovyal sıvıda maksimal konsantrasyonlara ulaşır. Sinovyal sıvıdaki görünen eliminasyon yarı-ömrü 3-6 saattir. Plazmadaki doruk seviyelere ulaşılmasından 2 saat sonra sinovyal sıvıdaki aktif madde konsantrasyonları, plazmadakinden yüksektir ve 12 saate kadar yüksek değerlerde kalır.

Biyotransformasyon:

Diklofenak biyotransformasyonu kısmen intakt molekülün glukuronidasyonu, fakat esas olarak tek çoğu glukuronid konjüгатlarına dönüşen, birçok 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 plazmadan total sistemik klerensi 263 ± 56 ml/dak.'dır. Plazmadaki terminal yarı-ömrü 1-2 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 %60 kadarı esas molekülün glukuronid konjüгатı şeklinde ve çoğu glukuronid konjüгasyon ürünlerine dönüşen metabolitleri halinde idrarla atılır. Dozun %1' den daha azı

değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Dozun geri kalanı, metabolitler halinde olmak üzere safra yoluyla feçese atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Diklofenak, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Tiyokolşikosid

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

Emilim:

Oral uygulama sonrasında plazmada tiyokolşikoside rastlanmaz, yalnızca iki metabolitine rastlanır; farmakolojik olarak aktif metabolit SL 18.0740 ve inaktif metabolit SL 59.0955. 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 albumini rol oynamaktadır.

Tiyokolşikosid 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-dimetiltiyokolşikosine (SL 59.0955) 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-tiyokolşikisine 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. SL 18.0740 ve SL59.0955 idrarda ve feçeste bulunur, ancak didemetil-tiyokolşikisine yalnızca feçeste rastlanır. SL 18.0740 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 potasyum

Geriyatrik populasyon:

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 güvenlilik verileri

Diklofenak potasyum

Diklofenak ile yapılan akut ve tekrarlanan doz toksisite çalışmaları ve genotoksisite, mutajenisite ve karsinogenisite çalışmalarından elde edilen prelinik veriler önerilen terapötik dozlarda insanlarda özel bir zarar ortaya koymamıştır. Diklofenakın fare, sıçan veya

tavşanlarda teratojenik bir potansiyele sahip olduğunu gösteren herhangi 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 rodentlerde hem de rodent-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 konvülziyonları indüklemiştir.

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

Karsinojenite

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite

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

Major glukuro-konjuge 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, anojenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL18.0740'm anojenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vivo* testte, terapötik dozlarında insan plazmasında gözlenenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha fazla) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir.

Temel olarak oral uygulamadan sonra oluşan ağıkon 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, anojenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL59.0955 'in anojenik 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. Anojenik etki, bölünen hücrelerde anoploid hücre oluşumuna sebep olabilir. Anoploidi, germ hücrelerini etkilediğinde, teratojenisite, embriyotoksisite/spontan düşük, bozulmuş erkek fertilitesi için bir olarak ve somatik hücreleri etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinen kromozom sayısında bir değişimdir ve heterozigosite kaybıdır. Intramüsküler uygulamadan sonra ağıkon metaboliti varlığı (3-demetiltiyokolşisin SL59.0955) değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla, bu uygulama yolu ile oluşan metabolitin oluşumu göz ardı edilemez.

Sıçanlarda, 12 mg/kg/gün tiyokolşikosid oral dozu, fototoksisite 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 maternotoksisite göstermiştir. Ayrıca, minor anormallikler gözlenmiştir (süpernümerer diş, asifikasyon geriliği).

Teratojenite

Sıçanlarda 12 mg/kg dozda tiyokolsikosid 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 oluşturmeyen doz düzeylerine kadar fertilitede bir bozulma gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anojenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anojenik etkinin insanlarda erkek fertilitésinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. bölüm 4.4.).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kroskarmelloz sodyum

Sodyum nişasta glikolat

Sodyum karbonat

Sorbitol (E 420)

Sitrik asit anhidr

Potasyum bikarbonat

Sukraloz

Limon aroması

Hidrojene hint yağı

6.2. Geçimsizlik

Geçerli değil.

6.3. Raf Ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 Efervesan Tablet, polietilen kapaklı plastik tüp içerisinde, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

"Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine

uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AYMED İLAÇ SAN. ve TİC. LTD.ŞTİ.

Ehlibeyt Mah. 5.Cad. No:36 Aykon Plaza Kat:2 Daire 14 Balgat /ANKARA

Telefon : (312) 473 34 10

Faks : (312) 428 39 32

e-mail : www.aymedilac.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/342

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2017

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ