

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MULTİFLEX 200/8 mg SR kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir SR kapsül 200 mg flurbiprofene eşdeğer 333,34 mg flurbiprofen pellet ve 8 mg tiyokolşikoside eşdeğer 100 mg tiyokolşikosid toz içerir.

Yardımcı maddeler:

Şeker küreleri	73,33 mg
Sukroz	49,50 mg
Ponceau 4R (E124)	0,0122 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SR Kapsül.

Gövde şeffaf sarı, kapak opak sarı renkli kapsül içinde beyaz küreler ve sarı renkli toz şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizmal ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrı tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde: Tercihen akşamları yemeklerle birlikte veya yemeklerden sonra bir adet MULTİFLEX SR kapsüldür.

NSAİİ tedavisi gereken hastalarda en düşük doz kullanılmalı ve hastalar GI kanama olasılığı nedeniyle düzenli olarak gözlenmelidir.

Uygulama şekli:

MULTİFLEX SR ağızdan kullanım içindir.

Tercihen akşamları yemeklerle birlikte veya yemeklerden sonra yeterli miktarda sıvı ile birlikte alınmalıdır. Ağız yolu ile uygulamayı takiben diyare gerçekleşirse, dozlama uygun bir şekilde azaltılmalıdır.

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

MULTİFLEX SR'ın içerisindeki tiyokolşikosidin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar ile uzun süreli tedavi renal papiller nekroz ve diğer böbrek hasarlarına yol açmıştır. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, diüretik ve ADE inhibitörü kullanan hastalar bu yönden daha büyük risk altındadır. Ağır böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda MULTİFLEX SR kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

MULTİFLEX SR'ın 15 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

MULTİFLEX SR'ın içerisindeki tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir. Yaşlı hastalarda NSAİİ kullanımı ile birlikte gastrointestinal kanama veya perforasyon gibi yan etkilerin sıklığı artabilir

4.3. Kontrendikasyonlar

- Flurbiprofen ve tiyokolşikoside ya da MULTİFLEX SR'ın içerisindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Aspirin veya diğer nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. astım, anjiyoödem, rinit, ürtiker), astımı, ürtikeri olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu gibi hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren fatal, anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Özel Kullanım uyarıları ve önlemleri- Anafilaktoid reaksiyonlar ve önceden var olan astım).
- MULTİFLEX SR aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak,
aspirin veya diğer nonsteroid antiinflatuvar ilaçları aldıktan sonra nazal polipli veya polipsizrinit veya şiddetli, potansiyel olarak fatal bronkospazm geçiren astımlı hastalarda meydana gelir.

- Aktif peptik ülseri olan veya peptik ülser hikayesi olan hastalarda,
- Crohn hastalığı, gastrointestinal kanama,
- Ağır kalp yetmezliği, hepatik yetmezlik ve renal yetmezliği olan hastalarda,
- Gevşek paralizde; adale hipotonisinde,
- Kanama problemleri olan ve antikoagülan kullanan hastalarda,
- Gebelik ve laktasyon
- Koroner arter by - pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ağrı kesici olarak kullanılması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Flurbiprofen ile ilişkili;

Kısa sürede semptomları kontrol altına alınırken gözlenen istenmeyen etkiler etkili en düşük doz kullanılarak en aza indirilebilir.

Olası yan etkiler nedeni ile siklooksijenaz-2 seçici inhibitörü içeren NSAİ ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ 'lerde olduğu gibi, flurbiprofen de hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da kardiyovasküler olaylar riskinin artmasına neden olabilir. Flurbiprofen de dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Flurbiprofen tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

Tüm nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi flurbiprofen de aşırı duyarlılık ve alerji reaksiyonlarına, nadiren de olsa anafilaksi reaksiyonlarına neden olabilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, sıklıkla, önceden astım veya alerjik hastalıkları olan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda flurbiprofen dikkatle kullanılmalıdır.

Gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon:

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç uygulanan hastalarda, tedavinin herhangi bir döneminde, semptomlu veya semptomsuz olarak mide, ince barsak veya kalın barsakta enflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi ciddi GI toksisite meydana gelebilir. Dispepsi gibi hafif üst GI sorunlar yaygındır ve tedavinin herhangi bir döneminde yaşanabilir. Bu yüzden önceden GI semptomlar yaşanmamış olsa bile hekim ve hastalar ülserasyon veya kanama

durumuna karşı dikkatli olmalıdır. Hastalara, ciddi GI toksisitesinin belirti ve/veya semptomları ve meydana geldikleri takdirde yapmaları gerekenler hakkında bilgi verilmelidir. Periyodik olarak yapılan laboratuvar gözlemlerinin yararı henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte yeterli değerlendirme de yapılmamıştır. Nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçla tedavi sırasında ciddi bir GI advers olay yaşayan her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar nedeniyle üst GI ülser, şiddetli kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastalarinsa yaklaşık %2 ila %4'ü arasında meydana geldiği görülmektedir. Bu eğilimlerin zaman içinde sürmesi, hastanın tedavinin herhangi bir safhasında ciddi bir GI olay geliştirme olasılığını artırmaktadır. Ne var ki, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, önceden ülser hastalığı veya GI kanaması hikayesine sahip hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır.

Ölümcül GI olaylar hakkında spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda görülmektedir, bu nedenle bu popülasyonda tedavi yaparken özellikle dikkatli olmak gerekir.

Advers bir GI olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar içermeyen alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Yapılan çalışmalar nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanan, önceden peptik ülser ve/veya GI kanama hikayesine sahip hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla GI kanama geliştirme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. Ülser hikayesine ek olarak, yapılan farmakoepidemiolojik çalışmalarda, GI kanama riskini arttırabilecek aşağıdakiler Gibi çok sayıda başka, birlikte tedavi ve komorbiditeye yol açabilecek durum tanımlanmıştır: Oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla tedavinin uzaması, sigara içmek, alkol bağımlılığı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gastrointestinal hastalık anamnezi bulunan hastalara yakın takip altında verilmelidir. Bütün nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarda, ilaç dozunun artmasıyla bağlantılı olabilecek yan etki artışı görülebilir.

Önceden var olan astım:

Astım hastalarının yaklaşık %10'unun aspirine duyarlı astımı vardır. Aspirine duyarlı astım hastalarında aspirin kullanımı, ölümcül olabilecek derecede şiddetli bronkospazma yol açabilir. Aspirine duyarlı hastalarda aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyonlar bildirildiği için, aspirine bu

çeşit bir duyarlılığa sahip hastalar MULTİFLEX SR kullanmamalı ve önceden var olan astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

Prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarla olduğu gibi, flurbiprofen dahil NSAİİ alan bazı hastalarda, sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir, bu nedenle sıvı retansiyonu, kalp yetmezliği ve/veya hipertansiyon olan hastalarda, flurbiprofen dikkatle kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler (KV) trombotik etkiler:

Bazı selektif COX-2 inhibitörü ya da non-selektif nonsteroid antiinflamatuvarlarla, 3 yıla varan klinik araştırmalar, ölümcül olabilecek derecede ciddi kardiyovasküler trombotik olaylarda, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabileceğini göstermiştir.

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalar daha büyük risk altında olabilir. Flurbiprofen ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler advers olay riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Daha önce kardiyovasküler semptomlar yaşanmamış olsa bile, hekimler ve hastalar bu tür olayların ortaya çıkmasına karşı tetikte olmalıdır. Hastalara, ciddi kardiyovasküler toksisite belirti ve/veya semptomları hakkında ve meydana geldikleri takdirde yapılması gerekenler hakkında bilgi verilmelidir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Eşzamanlı aspirin kullanımının NSAİİ kullanımıyla ilişkili artmış ciddi KV trombotik olay riskini azalttığını gösteren tutarlı bir kanıt yoktur. Aspirin ve flurbiprofenin eşzamanlı kullanımı ciddi gastrointestinal olay riskini artırmaktadır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Gastrointestinal(Gİ) etkiler – Gİ ülserasyon, kanama ve perforasyon riski)

Yapılan iki büyük kontrollü klinik araştırma sonucuna göre, koroner arter bypass greft uygulamasını takiben 10-14 gün arasında ağrı tedavisi için bir COX-2 selektif nonsteroid antiinflamatuvar kullanımının miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler NSAİ ilaç kullanımının (özellikle yüksek doz ve uzun süreli tedavilerde), miyokard enfarktüsü veya inme gibi arteriyel trombotik olayların hafif derecede artan riski ile ilişkili olabileceği desteklenmiştir.

Flurbiprofen, kontrol edilemeyen hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, periferik arteriyel hastalık ve/veya serebrovasküler hastalık tanısı konulmuş

hastalarda dikkatli karar verildikten sonra kullanılmalıdır. Aynı önem, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) taşıyan hastalarda uzun süreli tedaviye başlamadan önce de gösterilmelidir.

Renal etkiler:

Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi flurbiprofenin uzun süreli uygulanması renal papiller nekroz ve renal medullada diğer değişikliklere yol açmıştır. Renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun korunmasında telafi edici bir rol oynadığı hastalarda, ikinci bir renal toksisite şekli görülmüştür. Bu hastalarda bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilacın uygulanması, prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak renal kan akımında açık renal dekompanseasyonu tetikleyebilecek doza bağımlı bir düşmeye neden olabilir. Bu reaksiyon açısından en büyük risk altında bulunan hastalar böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olanların yanı sıra diüretik veya ADE inhibitörleri kullananlar ve yaşlılardır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra, genelde tedavi öncesi duruma geri dönülür.

Klinik çalışmalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda flurbiprofen eliminasyon yarı ömründe değişiklik olmamıştır. Flurbiprofen metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir. 4'-hidroksi-flurbiprofenin eliminasyonunda, orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda azalma meydana gelmiştir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarında önemli derecede azalma olan hastalarda, flurbiprofen metabolitlerinin birikmesini önlemek için doz azaltımı gerekebilir. Bu gibi hastalar yakından izlenmelidir.

İlerlemiş böbrek hastalığı:

İlerlemiş böbrek hastalığına sahip hastalarda MULTİFLEX SR tedavisi önerilmez. Ancak, nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçla tedaviye başlamak zorunluysa, hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi tavsiye edilir (bkz. *Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri- Renal*

Etkiler).

Önemli derecede dehidrasyonu olan hastalarda MULTİFLEX SR tedavisine başlarken dikkatli olunmalıdır. Hastalara önce rehidrasyon uygulanması, MULTİFLEX SR tedavisine bundan sonra başlanması tavsiye edilir. Önceden böbrek hastalığı olan hastalarda da dikkatli olunması tavsiye edilir.

Hepatik etkiler:

MULTİFLEX SR'da dahil olmak üzere nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç 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. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan ilk klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST'de anlamlı yükselmeler (normalin üst limitinin yaklaşık üç veya daha fazla katında) bildirilmiştir. Ayrıca bazıları ölümle sonuçlanmak üzere sarılık, fulminant hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği de dahil şiddetli karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliğine işaret eden belirti ve/veya semptomlar gösteren veya karaciğer test değerleri anormal olan hasta, MULTİFLEX SR tedavisi sırasında daha şiddetli bir karaciğer reaksiyonun gelişmesine karşı değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığına işaret eden klinik belirti ve semptomların gelişmesi veya sistemik belirtilerin (örneğin, eozinofilis döküntü, vb.) meydana gelmesi halinde, MULTİFLEX SR tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler:

MULTİFLEX SR da dahil olmak üzere nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, GI kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlamayan bir etki olabilir. MULTİFLEX SR da dahil olmak üzere nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla uzun süreli tedavi altına giren hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

Prostaglandin biyosentezini inhibe eden bütün ilaçlar, bir dereceye kadar trombosit fonksiyonu ile kanamaya karşı verilen vasküler cevapla etkileşim meydana getirebilirler.

Trombosit agregasyonunu inhibe eden nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların bazı hastalarda kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. MULTİFLEX SR genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. MULTİFLEX SR alan ve trombosit fonksiyonlarındaki değişimlerden koagülasyon bozuklukları gibi advers şekilde etkilenebilecek ve antikoagülan kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Görme değişiklikleri:

MULTİFLEX SR ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı sırasında görmede bulanıklık ve/veya görmede azalma olan vakalar bildirilmiştir. Göz şikayetleri olan hastalar göz muayenesinden geçmelidir.

Deri etkileri:

Çok nadir olarak, NSAİ ilaç kullanımı ile ilişkili, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizin de dahil olduğu, bazıları ölümcül olabilen ciddi deri

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 flurbiprofen kullanımı durdurulmalıdır.

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer bağ dokusu hastalıkları:

SLE ve karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda, aseptik menenjit riski artmıştır.

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 ilaç 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 flurbiprofen kesilmelidir.

Bozulmuş kadın fertilitesi:

Flurbiprofen kadın fertilitisini bozabilir. Bu nedenle gebe kalmak isteyen kadınlara önerilmez.

Flurbiprofen, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve benzeri hastalıkları bulunan kişilerde sıvı tutulumu ve ödem görülme ihtimaline karşı dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir.

Çocuklarda kullanım:

15 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

Yaşlılarda kullanım:

Diğer nonsteroid inflamatuvarlarla olduğu gibi, yaşlıların (65 yaş ve üstü) tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır. Yaşlı hastalarda ülserasyon, kanama, gaz, şişkinlik ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal şikayet daha fazladır. Gastrointestinal olayların potansiyel riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. (bkz. bölüm Gastrointestinal (Gİ) etkiler) Aynı şekilde, yaşlı hastalar renal dekompanseasyon gelişme riski açısından daha yüksek risk altındadırlar. (bkz. bölüm Renal etkiler)

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi, MULTİFLEX SR kapsüle önceden bilinen bir maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir.

Aspirin triadı olan

hastalara flurbiprofen verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak, nazal polipli ya da

polipsiz rinit geçiren veya aspirin ya da diğer NSAİİ ilaçları aldıktan sonra şiddetli ve potansiyel olarak fatal olabilen bronkospazm sergileyen astımlı hastalarda ortaya çıkar. (bkz. Kontrendikasyonları, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Önceden var olan astım). Anafilaktoid bir reaksiyon meydana geldiği takdirde, hastaya derhal acil tedavi uygulanmalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanım:

Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi flurbiprofen de renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu bulunan; geçmişte böbrek ve karaciğer hastalığı geçirmiş kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek hastalığı geçirmiş kişilerde serum kreatinin ve/veya kreatinin klerensinin izlenmesi tavsiye edilir. Karaciğer fonksiyon testlerinin bir veya daha çoğunun nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile bozulduğu bildirilmiştir.

Tiyokolşikosid ile ilişkili;

Tiyokolşikosid epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde doz uygun bir şekilde azaltılmalıdır.

Sukroz ve Şeker küreleri uyarısı;

Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sükras-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Ponceau 4R(E124) uyarısı:

MULTİFLEX SR renklendirici madde olarak ponceau 4R içermektedir. Bu madde alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Flurbiprofen ile ilişkili;

Diüretikler, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II antagonistleri:

NSAİ ilaçlar, diüretiklerin ve diğer antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilirler. Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda (dehidrasyonu olan hastalar veya böbrek fonksiyonları azalmış yaşlı hastalar) ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II antagonistleri ve siklooksijenaz enzimini inhibe eden ilaçların birlikte kullanımı, genellikle geri dönüşümlü olan, olası akut böbrek yetmezliğinin de dahil olduğu böbrek fonksiyonları bozukluğu ile sonuçlanabilir. Bu

etkileşim, flurbiprofen ile birlikte ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II antagonistleri kullanan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, kombinasyon özellikle yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar yeterli sıvı almalı ve uygulanan tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonları periyodik olarak dikkatle gözlenmelidir.

Antihipertansifler: Flurbiprofen, antihipertansif etkiyi azaltabilir.

Diüretikler: Flurbiprofen, diüretik etkiyi azaltabilir. Diüretikler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların nefrotoksitesini arttırabilirler. MULTIFLEX SR ile birlikte diüretik ilaçlar alan hastalar, böbrek yetmezliği belirtileri açısından (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Renal etkiler) ve istenen diüretik etkinin elde edildiğinden emin olmak amacıyla yakından izlenmelidir.

Kardiyak glikozitler: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kalp yetmezliğini alevlendirebilir, GFR'ni azaltabilir ve kardiyak glikozitlerin plazma konsantrasyonlarını arttırabilirler.

Lityum: Flurbiprofen, lityumun eliminasyonunu azaltır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar plazma lityum düzeylerinde artışa, renal lityum klerensinde ise azalmaya yol açmıştır. Minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klerens %20 oranında azalmıştır. Bu etkiler, renal prostaglandin sentezinin nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tarafından inhibisyonuna dayandırılmıştır. Bu nedenle, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla lityum birlikte uygulandığında, hastalar lityum toksisitesine karşı yakından izlenmelidir.

Metotreksat: Flurbiprofen, metotreksatın eliminasyonunu azaltır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini kompetitif inhibe ettikleri rapor edilmiştir. Bu durum, bu ilaçların metotreksatın toksisitesini arttırabileceğine işaret ediyor olabilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar metotreksatla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Siklosporin: Siklosporinler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların nefrotoksitesini arttırabilirler.

Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artma görülür.

Antikoagülanlar: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte varfarin alan hastalar, sadece her iki ilaçtan birini kullananlara oranla daha büyük bir ciddi klinik kanama riski altındadır. Varfarin ve diğer antikoagülanları kullanan hastalara, flurbiprofen verilirken dikkatli olunmalıdır.

Aspirin: Aspirinin eşzamanlı uygulanması, serum flurbiprofen konsantrasyonlarını düşürür. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi, flurbiprofen ve aspirinin birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Beta-adrenerjik blokör ajanlar:

Flurbiprofen propranololün hipotansif etkisini azaltmasına karşın atenololde böyle bir etki görülmemiştir. Bu etkileşimin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Hem flurbiprofen hem de bir beta-blokör alan hastalar, yeterli seviyede bir hipotansif etkinin elde edilmesi açısından takip edilmelidir. Flurbiprofen ile aspirin ya da diğer antiinflamatuvar ilaçların birlikte kullanımı tavsiye edilmez.

Antiplatelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler):

Gastrointestinal kanama riskinde artış

Simetidin,Ranitidin: Küçük fakat istatistiksel açıdan önemli bir artışın dışında, flurbiprofenin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Digoksin: Flurbiprofen ile digoksinin birlikte kullanılması her iki ilacın da kararlı durum serum konsantrasyonlarını değiştirmemiştir. Ancak NSAİ'lar kalp yetmezliğini alevlendirebilir, GFR'nı azaltabilir ve glikozitlerin plazma düzeylerini arttırabilir.

Mifepriston: NSAİ ilaçlar, mifepristonun etkisini azaltabileceğinden, mifepriston kullanımından sonraki 8-12 gün süresince NSAİ ilaçlar kullanılmamalıdır.

Takrolimus: NSAİ ilaçlar, takrolimus ile birlikte kullanıldığında, nefrotoksisite riskinde artış görülebilir.

Zidovudin: NSAİ ilaçlar, zidovudin ile birlikte kullanıldığında, hematolojik zehirlenme riskinde artış görülür. Zidovudin ve diğer NSAİ ilaçları eşzamanlı kullanan HIV-pozitif hemofili hastalarında hemartroz ve hematoma riskinde artış gözlenmiştir.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar siklosporin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Oral hipoglisemik ajanlar: Flurbiprofen ile hipoglisemik ajanların birlikte uygulanması sırasında kan şekeri konsantrasyonlarında hafif bir düşme yaşanmış olsa da, hipoglisemiye dair herhangi bir belirti veya semptoma rastlanmamıştır.

Bitkisel ürünlerle etkileşim: Hepsi antiplatelet aktiviteye sahip olan kedi pençesi, çin melekotu, çuha çiçeği, solucanotu, japon eriği (Ginkgo), kızıl yonca, at kestanesi, yeşil çay, Ginseng bitkileri gibi bitkisel ürünler ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Kinolon grubu antibiyotikler: Hayvan deneyleri, NSAİ ilaçların kinolon grubu antibiyotiklere bağlı konvülsiyon riskini arttırabileceğini göstermiştir. Bu grup antibiyotikleri NSAİ ilaçlarla birlikte kullanan hastalarda konvülsiyon gelişme riski yüksektir.

Besinler: İlaç emilim hızını düşürebilmekte ancak emilim miktarını etkilememektedir.

Alkol: Gastrik mukozal irritasyonu arttırabileceğinden alkolle birlikte kullanılmamalıdır.

Tiyokolşikosid ile ilişkili;

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, 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 arttırabileceklerinden 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.

Tiyokolşikosid antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır.

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.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri"). Gebelik sırasında kullanım güvenliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. MULTİFLEX SR gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 "Kontrendikasyonlar")

Laktasyon dönemi

MULTİFLEX SR anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Flurbiprofen kullanımı ile kadınlarda fertilite azalabilir. Hamile kalmayı düşünen kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. Tiyokolşikosidin metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilite üzerinde advers etkisi olmadığı görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen olumsuz bir etkisi yoktur. Ancak ilaç alımından sonra halsizlik, görme bozuklukları, uyuklama gibi yan etkiler görülebilir. Bu nedenle bu tür etkiler oluştuğunda araç ve makine kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

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).

Flurbiprofen

Metabolizma ve beslenme sistemi hastalıkları

Yaygın: Vücut ağırlığında değişiklikler*

Yaygın olmayan: Hiperürisemi**,

Bilinmiyor: Hiperkalemi**

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aplastik anemi** (agranülositoz ve pansitopeni dahil), hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşme**, ekimoz/purpura**, eozinofili**, hemolitik anemi**, demir eksikliği anemisi**, lökopeni**, trombositopeni**,

Bilinmiyor: Lenfadenopati**

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı*, sinirlilik* ve merkezi sinir sisteminin (MSS) uyarıldığının diğer belirtileri* (örneğin, anksiyete, uykusuzluk, reflekslerde artma, tremor), MSS inhibisyonundan kaynaklanan semptomlar* (örneğin amnezi, asteni, depresyon, halsizlik, somnolans), baş dönmesi/vertigo*

Yaygın olmayan: Ataksi**, serebrovasküler iskemi**, konfüzyon**, parestezi**, seğirme**

Bilinmiyor: Konvülsiyon**, serebrovasküler kazalar**, duygusal değişkenlik**, hipertoni **, menenjit**, miyasteni **, subaraknoid kanama**

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları*

Yaygın olmayan: Konjunktivit**,

Bilinmiyor: Korneal opasite**, glokom**, retinal kanama**, retrobulbar nörit**

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Tinnitus*

Yaygın olmayan: Geçici işitme kaybı**

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Konjestif kalp yetmezliği**, hipertansiyon**,

Bilinmiyor: Anjina pectoris**, aritmi**, miyokard enfarktüsü**

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Vasküler hastalıklar**, vazodilatasyon**

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Rinit*

Yaygın olmayan: Astım**, epitaksis**, parosmi**

Bilinmiyor: Bronşit**, dispne**, hiperventilasyon**, larenjit**, pulmoner emboli**, pulmoner enfarktüs**

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal ağrı*, kabızlık*, ishal*, dispepsi/mide ekşimesi*, karaciğer enzimlerinde yükselme*, mide gazı*, GI kanama, bulantı*, kusma*

Yaygın olmayan: Kanlı ishal**, özofagus hastalığı**, gastrik/peptik ülser**, gastrit**, sarılık** (kolestatik nonkolestatik), hematemez**, hepatit**, stomatit/glossit**,

Bilinmiyor: İştahta değişiklikler**, kolesistit**, kolit**, ağızda kuruluk**, inflamatuvar**, barsak hastalıklarında şiddetlenme**, periodontal abse,** ince barsakta kan ve protein kayıplı inflamasyon**

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü*

Yaygın olmayan: Anjiyoödem**, egzema**, ekfoliyatif dermatit**, fotosensitivite**, kaşıntı**, toksik epidermal nekroliz**, ürtiker**,
Bilinmiyor: Alopesi**, ciltte kuruluk**, herpes simpleks/zoster**, tırnakta bozulmalar**, terleme**

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde yükselme*

Yaygın olmayan: Sarılık ** (kolestatik ve kolestatik dışı), hepatit**

Ürogenital sistem hastalıkları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları*

Yaygın olmayan: Hematüri**, intersitisyel nefrit**, böbrek yetmezliği**,

Bilinmiyor: Menstruel düzensizlikler**, prostat hastalığı**, vajinal ve üterin kanama**, vulvovajinit**

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ödem*

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon**, ürperme**, ateş**, parozmi**,

Bilinmiyor: Tat alma bozuklukları**

* klinik çalışmalardan

** klinik çalışmalar, pazarlama sonrası deneyim veya literatürden elde edilen veriler

Bununla birlikte flurbiprofen uygulamasına bağlı olarak bildirilen diğer istenmeyen etkiler; flatulans, Crohn hastalığı alevlenmesi, nötropeni, optik nörit, sersemlik, nefrotik sendromdur.

Tiyokolşikosid

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Kaşıntı, ürtiker, anjiyonörotik ödem gibi anaflaktik reaksiyonlar

Çok seyrek: Anaflaktik şok

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Somnolans, vazovagal senkop, geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon

Kardiyovasküler sistem hastalıklar

Seyrek: hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Diyare (bkz. Bölüm 4.4 “Kullanım için özel uyarılar ve önlemler”), gastralji, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Alerjik deri reaksiyonu

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Flurbiprofen

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla akut doz aşımı sonrasında beliren semptomlar genellikle halsizlik, uyuşukluk, bulantı, kusma ve epigastrik ağrıyla sınırlı olup, destekleyici tedaviyle geri dönüşlüdür. Gastrointestinal kanama meydana gelebilir. Hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum depresyonu ve koma da meydana gelebilir, ancak nadirdir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların tedavide kullanımı sonrasında anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiş olup, bunlar doz aşımı sonrasında da meydana gelebilir.

Aşırı dozda bir non-steroid antiinflamatuvar ilaç alan hastaya semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Spesifik antidotu yoktur.

Semptomları olan veya çok yüksek derecede bir doz alan (normal dozun 5 ila 10 katı) hastalarda, ilacın alımından sonraki 4 saat içinde emezis ve/veya aktif kömür (yetişkinlerde 60 ila 100 g arası, çocuklarda 1 ila 2 g/kg) ve/veya ozmotik katartik endike olabilir. Proteinlere yüksek bağlanma oranı nedeniyle, zorlu diürez, idrar alkalileştirmesi, hemodiyaliz veya hemoperfüzyon yararlı olmayabilir.

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 “Klinik öncesi güvenlik verileri”).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Non-selektif COX İnhibitörleri ve Santral Etkili Kas Gevşetici İlaçlar

ATC Kodu: M01AE09 ve M03BX05

Flurbiprofen

Flurbiprofen, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etki gösteren nonsteroidal bir antiinflamatuvar ilaçtır. Flurbiprofenin etki mekanizması, diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi tamamen anlaşılamamış olup, prostaglandin sentez inhibisyonuyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi; flurbiprofen, vücut dokularında COX-1 ve COX-2 izoenzimleri dahil olmak üzere siklooksijenazı (COX) inhibe ederek prostaglandin sentezini inhibe eder. Flurbiprofen, en güçlü prostaglandin inhibitör aktivite gösteren NSAİ ilaçlardan biridir.

Tiyokolşikosid

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

Tiyokolşikosid, in-vitro ortamda yalnızca GABA_A reseptör ve striknine-duyarlı glisinerjik reseptörlere 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. "Farmakokinetik özellikleri").

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.

Ayrıca, elektroensefalografik çalışmalar, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığı göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Flurbiprofen

Flurbiprofen SR, flurbiprofenin kontrollü salımlı formülasyonudur. Kararlı konsantrasyonda 24 saat süresince, ortalama plazma seviyeleri eşdeğer dozdaki konvansiyonel tabletle aynıdır ancak minimum ve maksimum plazma konsantrasyonları arasındaki fark daha azdır. Flurbiprofen SR'ın sürekli kullanımı akümülyasyona neden olmaz.

Emilim:

Flurbiprofen, oral olarak alındığında gastrointestinal yoldan kolayca absorbe edilir ve uygulamadan 4-6 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Dağılım:

Flurbiprofen yaklaşık %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Flurbiprofen ve iki metabolitinin ([2-(2-fluoro-4'hidroksi-4-bifenilil) propiyonik asit] ve ([2-(2-fluoro-3'hidroksi-4'metoksi-4-bifenilil) propiyonik asit]) hem serbest hem konjuge durumlardaki üriner atılım oranı flurbiprofenin diğer oral formlarında olduğu gibi flurbiprofen SR için aynıdır. Metabolik paternler flurbiprofenin diğer oral formlarında olduğu gibi flurbiprofen SR için de aynıdır.

Eliminasyon:

Flurbiprofen yaklaşık 3-4 saatlik bir eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Flurbiprofen'in farmakokinetiği doğrusaldır. Plazma düzeyleri verilen doza bağlı olarak artış gösterir.

Tiyokolşikosid

Emilim:

Tiyokolşikosid, oral uygulamayı takiben hızla emilir, üç metaboliti vardır. Dolaşımda bulunan iki ana formu, tiyokolşikosid aglikon ile aktif metaboliti olan tiyokolşikosidin glukuronid türevidir. Tiyokolşikosidin aktif glukuronid türevi, intramüsküler uygulamadan sonra da gözlenmektedir.

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.

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulama sonrası tiyokolşikosid bu halde tespit edilmemiştir.

Aktif glukuronid metaboliti, 1 saatlik ortalama t_{maks} ile plazmada hızla görülür. Oral yoldan tek doz 8 mg tiyokolşikosid uygulamasından sonra, tiyokolşikosidin ve aktif glukuronid metabolitinin aktif bileşenlere maruz kalma durumunu yansıtan ortalama eğri altındaki alanı (EEA) yaklaşık 500 ng.saat/ml'dir.

Oral yoldan tek doz 8 mg tiyokolşikosid uygulamasından sonra, aktif glukuronid metabolitinin aktif bileşenlere maruz kalma durumunu yansıtan ortalama eğri altındaki alanı (EAA) yaklaşık 126 ng.saát/ml'dir.

Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi ve sistemik klerensi yaklaşık olarak sırasıyla 43 l/saat ve 19 l/saat'tir.

Biyotransformasyon:

Kan dolaşımındaki iki temel şekli, tiyokolşikosid aglikon ve aktif glukuronid türevidir. Aktif glukuronid türevi, intramüsküler uygulama sonrasında da görülmüştür.

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulama sonrası tiyokolşikosid bu halde tespit edilmemiştir.

Aktif glukuronid metaboliti plazmada hızlıca görülür.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerde, oral uygulamayı takiben, tiyokolşikosid yaklaşık 7 saatlik ortalama terminal yarı ömür ile elimine edilir.

¹⁴C radyoaktif tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una feçeste, %20'sine idrarda rastlanır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Flurbiprofen

Flurbiprofen ile karsinogenesis, reproduktif ve teratoloji çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda flurbiprofenin karsinogenik, teratogenik veya advers reproduktif etkileri bulunmamıştır.

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:

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

Karsinogenite:

Karsinogenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Mutajenite:

Majör metaboliti anojenik olmasına rağmen, tiyokolşikosidin terapötik dozda kullanıldığında mutajenik potansiyeli olmadığı gösterilmiştir.

Teratojenite:

Çok yüksek dozlarda teratojenik etki ve perinatal toksisite gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin 3 mg/kg/gün dozlarına kadar teratojenik etkilerine dair bir kanıt gösterilememiştir.

Fertilite bozuklukları:

Bu bileşik metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilite üzerinde advers etki göstermemiştir

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Şeker Küreleri

Sukroz

Hidroksi Propil Metil Selüloz (HPMC E5)

Etil Selüloz N-50

Silika Kolloidal Anhidr (Aerosil)

Makrogol 6000

Starch RX

Aerosil 200

Kapsül içeriği:

Jelatin

Ponceau 4 R (E124)

Kinolin sarısı (E104)

Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 20 SR kapsül içeren, PVC / PVDC / Alüminyum Folyo ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

244/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ