Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/547/difemis-75mg-0-2mg-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M01AB55

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİFEMİS 75 mg/0,2 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Diklofenak sodyum	75 mg
Misoprostol HPMC Dispersiyonu (1/100)	20 mg (0,2 mg misoprostole eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	30,00 mg
Sodyum nişasta glikolat	40,00 mg
Hidrojene hint yağı	3,00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Ortasında enterik kaplı bir çekirdek içeren modifiye salınım tableti

Beyaz, yuvarlak, düz, bikonveks tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DİFEMİS, nonsteroidal antienflamatuar ilaç diklofenak ile birlikte misoprostola ihtiyaç duyan hastalarda endikedir.

DİFEMİS'in diklofenak bileşeni osteoartrit ve romatoid artritin semptomatik tedavilerinde endikedir. DİFEMİS'in misoprostol bileşeni NSAİİ'nin neden olduğu ve duodenal ülser profilaksinin ihtiyaç duyulduğu özel durumlarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde:

Günde iki kez yemekle beraber 1 tablet alınır. Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemelidir.

Semptomları kontrol altına alabilecek en kısa süreli, etkili en düşük doz ile istenmeyen etkiler minimize edilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği: Hepatik yetmezliği olanlar veya hafif/orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda DİFEMİS dozunun ayarlanması gerekli değildir. Çünkü farmakokinetik olarak klinik etkinlikte fark yaratacak bir değişiklik olmamaktadır. Yine de ağır hepatik ve renal yetmezliği olan hastalar yakından izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik popülasyon: DİFEMİS'in etkinliği ve güvenilirliği çocuklarda kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlılarda, DİFEMİS dozunun ayarlanması gerekli değildir. Ancak bu hastalar yakından izlenmelidir

4.3 Kontrendikasyonlar

DİFEMİS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Aktif peptik ülser/kan kaybı ya da perforasyon ya da aktif GI kanaması veya serebrovasküler kanaması gibi diğer aktif kanamaları olan hastalarda,
- Gebe kadınlarda veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda,
- Diklofenak, asprin, diğer NSAİİ'ler, misoprostol, diğer prostaglandinler ya da diğer ürün içeriklerine bilinen hipersensivitesi olan hastalarda,
- Asprin veya NSAİİ ajanların neden olduğu astım atakları veya bu ajanlar ile tetiklenen ürtiker ya da akut riniti olan hastalarda,
- Koroner arter by-pass greftleme ameliyatı (KABG) öncesinde operasyon esnasında oluşacak ağrının tedavisinde,
- Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler

Uyarılar:

Diklofenak / misoprostolün COX-2 inhibitörlerini içeren NSAİİ'ler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

- Pre-menopozal kadınlarda kullanımı (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar):

DİFEMİS premenopozal kadınlarda, etkili kontrasepsiyon yöntemlerini kullanmadan ve bu ilaç gebeyken kullanıldığında oluşacak riskler ile ilgili bilgilendirilme yapılmadan kullanılmamalıdır.

Önlemler:

Semptomlar kontrol edilirken gerekli en kısa süre boyunca etkili en düşük doz ile yan etkiler minimize edilebilir.

- Renal / Kardiyak / Hepatik

Renal, kardiyak ya da hepatik bozukluğu olan hastalarda renal fonksiyonların bozulmasına sebep olan NSAİİ'lerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. DİFEMİS ilerlemiş kalp yetmezliği, ilerlemiş böbrek yetmezliği, ilerlemiş karaciğer yetmezliği, şiddetli dehidratasyon durumlarında yalnızca istisnai koşullarda ve klinik gözetim altında kullanılmalıdır.

Diklofenak metabolitleri esas olarak böbrekler tarafından elimine edilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken metabolitlerin miktarı üzerine çalışma yapılmamıştır. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi metabolitlerin böbrek tarafından atılması sebebiyle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar yakın klinik gözetim altında tutulmalıdır.

Seyrek vakalarda diklofenak/misoprostol içeren NSAİİ'ler intersitisyel nefrite, glomerülite, papiller nekroza ve nefrotik sendroma sebep olabilir. NSAİİ'ler renal kan akışı ve kan hacmi azalan hastalarda renal perfüzyonun sağlanmasında destekleyici rol oynayan renal prostaglandinin sentezini engeller. Bu hastalarda NSAİİ kullanımı şiddetli renal dekompansasyona neden olabilir. Bu durum tipik olarak tedavi öncesi koşulların geri kazanımı için NSAİİ'lerin bırakılması ile devam eder. Konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom ve şiddetli renal hastalığı olan kişiler bu tip reaksiyonlarda yüksek risk altındadırlar. Bu tip hastalar NSAİİ'ler ile tedavi edilirken dikkatli gözlenmelidir.

Hipertansiyon öyküsü ve/veya hafif/orta derece konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda uygun gözlemleme ve tavsiye gerekir. Çünkü NSAİİ tedavisi ile ilişkili sıvı tutulması ve ödem rapor edilmiştir.

Bütün NSAİİ'ler de olduğu gibi diklofenak / misoprostol, hipertansiyon ya da daha önceden mevcut hipertansiyonun kötüleşmesiyle kardiyovasküler olayların insidansının artırmasına sebep olabilir. Diklofenak / misoprostol kombinasyonunu içeren NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Kan basıncı diklofenak / misoprostol tedavisinin başlangıcında ve devamında yakın olarak gözlemlenmelidir.

Kontrolsüz hipertansiyon hastaları, konjestif kalp yetmezliği, yerleşmiş iskemik kalp hastalıkları, periferal arteriyal hastalıkları ve/veya serebrovasküler hastalıklar, yalnızca dikkatli değerlendirildikten sonra diklofenak ile tedavi edilmelidir. Benzer değerlendirme kardiyovasküler olaylar için risk taşıyan hastalarda (örn hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara içme) uzun dönem tedaviye başlamadan önce yapılmalıdır.

Klinik denemeler ve epidemiyolojik bilgiler özellikle yüksek dozlarda (günlük 150 mg) ve uzun dönem tedavilerinde diklofenak kullanımının ciddi arteriyal trombotik olayların (örneğin miyokard infarktüsü ya da felç) riskini biraz artırdığını göstermektedir.

Kardiyovasküler semptomları olmasa bile doktorlar ve hastalar, bu tip olayların gelişimi için hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler toksisite semptomları ve göstergeleri hakkında ve bunlar oluşursa yapılacak basamaklar hakkında bilgilendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

- Dolaşım / Gastrointestinal

Diklofenak/misoprostol içeren NSAİİ'ler fatal olabilen inflamasyon, kanama, ülserasyon ve mide, ince ve kalın bağırsak perforasyonunu içeren ciddi gastrointestinal yan etkilere sebep olabilir. Diklofenak/misoprostol alan hastalarda kanama ve ülserasyon oluştuğunda, tedavi kesilmelidir. Bu etkiler geçmişte ciddi GI etkileri olan hastalarda ya da uyarıcı olan veya olmayan semptomlarla, tedavi süresince herhangi bir anda oluşabilir.

Yüksek dozlarda NSAİİ'lerle tedavi edilenler, yaşlılar, kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, eş zamanlı aspirin ile birlikte kullanan hastalar ya da ülserasyon gibi aktif gastrointestinal hastalığı veya öyküsü olanlar, GI kanaması ya da iltihabi durumları olan hastalar bu tip GI komplikasyonlarının gelişmesi açısından yüksek risk altındadırlar.
Bu sebeple diklofenak/misoprostol bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır.

GI toksisite hikayesi olan hastalar, özellikle yaşlı olanlar, tedavinin başında gerçekleşebilecek herhangi bir anormal abdominal semptomu (özellikle GI kanama) bildirmelidir. Oral kortikosteroid, varfarin gibi antikoagulanları, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ya da asprin gibi anti-platelet ajanları, ülser ya da kanama riskini artırabilen ilaçlar ile birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir.

Diklofenak sodyum/misoprostol diğer NSAİİ'lerle birlikte platelet agregasyonunu azaltabilir ve kanama zamanını uzatır. Kan bozuklukları ya da pıhtılaşma bozukluklarında ya da serebrovasküler kanama hikayesi olan hastalarda ekstra gözetim tavsiye edilir.

Ülseratif kolit ya da crohn hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalık durumları daha çok şiddetlenebilir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Kortikosteroidler, diğer NSAİİ'ler ya da antikoagulanlar ile tedavi edilen hastalarda ve yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

- Deri reaksiyonları

Diklofenak/misoprostol içeren NSAİİ'lerin kullanımında eksfolyatif dermatiti, Steven-Johnson sendromunu ve toksik epidermal nekrolizi içeren bazıları fatal olan ciddi deri reaksiyonları seyrek olarak bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Tedavinin başlangıcında çoğunlukla ilk bir ayında hastalar bu olaylarla ilgili yüksek risk altında olarak gözükür. Deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya hipersensitivitenin diğer işaretleri ilk görüldüğü anda diklofenak / misoprostol bırakılmalıdır.

- Hipersensitivite

Bronşial astım veya alerjik hastalığı olan ya da hikayesi bulunan kişilerde NSAİİ'ler bronkospazmı tetikleyebilir.

- Uzun dönem tedavisi

NSAİİ'lerle uzun dönem tedavi edilen tüm hastalar ihtiyatla (örn. renal, hepatik fonksiyon ve kan sayımı) gözlemlenmelidir. Uzun dönem boyunca analjezik / antiinflamatuar ilaçlar ile yüksek doz tedavide baş ağrıları oluşabilir ve bu ağrılar yüksek dozlu ilaçlarla tedavi edilmemelidir.

DİFEMİS ateşi gizleyerek altta yatan bir enfeksiyonu da kamufle edebilir.

DİFEMİS laktoz içermektedir. Bu nedenle Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

DİFEMİS her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

DİFEMİS hidrojene hint yağı içerdiğinden mide bulantısına ve ishale sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NSAİ ilaçlar prostaglandinlerin intrarenal sentezini inhibe ederek diüretiklerin natriüretik etkinliğini azaltabilir. Potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanıldığında serum potasyum seviyeleri artabileceğinden, serum potasyum seviyeleri izlenmelidir.

Diklofenak gibi siklo-oksijenaz inhibitörleri, renal prostoglandinler üzerindeki etkileri nedeni ile siklosporin nefrotoksisitesini artırabilir. NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde nefrotoksisite riskinin artma ihtimali vardır.

Kararlı lityum ve digoksin plazma seviyeleri artabilir ve ketokonazol seviyesi azalabilir.

Diklofenak ile yapılan farmakodinamik çalışmalarda antikoagulan ve hipoglisemik ilaçlarla potansiyalizasyonu saptanmadığı halde, diğer NSAİİ'lerle etkileşim bildirilmiş olduğundan, hastalarda dikkatli olunmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

Diklofenak sodyum/misoprostol kombinasyonunun antikoagülanlar ile kullanımında azalan platelet agregasyonu sebebiyle dikkatli olunmalıdır. NSAİİ'ler antikoagulanların (varfarin gibi), antiplatelet ajanların (ASA gibi) ve serotonin geri alım inhibitörlerinin (SGAİ) etkisini artırarak, gastrointestinal kanama riskini arttırabilir (Bkz Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diklofenak antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanıldığında hipo ve hiperglisemi vakaları bildirilmiştir.

Metotreksatla birlikte NSAİİ'ler kullanıldığında, metotreksatın plazma seviyelerinin artmasına bağlı toksisite meydana gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

DİFEMİS'in diğer NSAİİ'lerle ya da kortikosteroidlerle birlikte kullanımı genel olarak yan etkilerin sıklığını arttırabilir.

Diüretikleri içeren antihipertansifler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin II antagonistleri (AIIA): NSAİ ilaçlar diüretiklerin ve diğer antihipertansif ilaçların etkinliğini azaltabilir.

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda ADE inhibitörleri ile birlikte veya siklooksijenaz inhibitörü ile AIIA kullanımı renal fonksiyon bozukluklarını arttırabilir (akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere). Ancak bu durum geri dönüşümlüdür. Bu durum diklofenak/misoprostol ile ADE inhibitörü ya da AIIA alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Antiasitler diklofenak absorpsiyonunu geciktirebilir. Magnezyum içerikli antiasitler misoprostol kaynaklı diyareyi şiddetlendirebilir.

Hayvan verileri NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri kaynaklı konvulziyonların riskini arttırabileceğini gösterir. NSAİİ ve kinolon alan hastalarda konvülziyon gelişme riski artabilir.

NSAİİ'ler mifepriston alımından sonraki 8-12 gün boyunca kullanılmamalıdır. NSAİİ'ler mifepriston etkisini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (dehidrate hastalarda ya da renal fonksiyonları tehlike altında olan yaşlı hastalarda), ADE inhibitörlerinin ya da siklo-oksijenaz inhibitörü ile AT_2 antagonistinin DİFEMİS ile birlikte alımı, genellikle geri dönüşümlü olan akut böbrek yetmezliği ihtimalini de içeren renal fonksiyon bozukluğunu arttırabilir. Bu etkileşimlerin oluşumu diklofenak / misoprostolü, ADE inhibitörü ya da bir AT_2 antagonisti ile birlikte kullanan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir. DİFEMİS'in güvenliği ve etkinliği çocuklarda belirlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanım:

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DİFEMİS gebelik döneminde kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

DİFEMİS gebe kadınlarda ya da gebe kalmayı planlayan kadınlarda kontrendikedir. Çünkü misoprostol; uterus tonusunu ve kontraksiyonlarını artırdığından, düşük, erken doğum ve fetal ölüm tehdidine neden olabilir. Gebelikte kullanımı doğuştan özürlere sebep olabilir. Ayrıca diklofenak duktus arteriyozusun prematür kapanmasına sebep olabilir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar gebelik durumu kesinleşene kadar diklofenak / misoprostol kullanmamalıdır ve tedavi altında iken güvenilir kontrasepsiyonun önemi tamamıyla anlatılmalıdır. Gebelik durumundan şüphelenilirse, ilaç bırakılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Annelerde misoprostol, biyolojik olarak aktif olan ve anne sütüyle itrah edilen misoprostol aside hızlıca metabolize olur. Diklofenak çok az miktarda anne sütüne geçer. Genel olarak, emzirme ile infantın misoprostole ve metabolitlerine maruz kalınmasından kaynaklanacak potansiyel riski bilinmemektedir. DİFEMİS emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Çünkü misoprostol, emzirilen bebeklerde diyare gibi istenmeyen etkilere sebep olabilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NSAİ ilaçları kullanırken sersemlik ya da diğer merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları hisseden hastalar, araç ve makine kullanımından kaçınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

2000 hastadan daha fazla hastada uygulanan diklofenak sodyum/misoprostol ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda görülen yan etkiler ve şiddeti aşağıdaki tabloda özetlenmiştir

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Organ Sistemi	Çok yaygın (≥ 10%)	Yaygın (≥ 1%, <10%)	Yaygın olmayan (≥ 0,1%, <1%)	Seyrek (≥ 0,01%, <0,1%)
Kan ve lenf sistemi bozuklukları			Trombositopeni	
Sinir sistemi bozuklukları		Uykusuzluk, baş ağrısı, sersemlik		
Gastrointestinal sistem bozuklukları	Abdominal ağrı, diyare*,mide bulantısı, dispepsi	Flatulans, kusma, gastrit, eruktasyon, konstipasyon	Stomatit	
Hepato-bilier bozukluklar		ALT ve alkalen fosfataz yükselmesi		Hepatit (sarılık ile ya da sarılıksız)
Deri ve deri altı doku bozuklukları		Döküntü (eritema multiform), pruritus	Purpura, ürtiker	Anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem
Kadın üreme sistemi bozuklukları			Menoraji, intermenstrual kanama, vajinal kanama (pre ve post menopozal dönemi kapsar)	

*= hafif-orta şiddetli, kısa süreli diyare, DİFEMİS eğer yemeklerle birlikte alınır ve beraberinde özellikle magnezyum içeren antiasitler kullanılmaz ise azaltılabilir.

Aşağıdaki istenmeyen yan etkiler pazarlama sonrasında rapor edilen relatif frekansı yansıtmak için bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları : Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, hemoliktik anemi, aplastik anemi.

Sinir sistemi bozuklukları: Sersemlik, parestezi, ruh hali değişikliği, hafıza bozuklukları, yönelim bozukluğu, görsel rahatsızlıklar, kulak çınlaması, uykusuzluk, iritabilite, konvülsiyon, depresyon, ankisiyete, kabus, tremör, psikotik reaksiyonlar, tat rahatsızlıkları ve yorgunluk.

NSAİİ tedavisi sırasında aseptik menenjit semptomlar; boyun sertliği, baş ağrısı, mide bulantısı kusma, ateş ya da bilinç kaybı gözlemlenmiştir. Otoimmün hastalığı olan hastalar (örn. lupus eritematozus, mikst bağ dokusu bozuklukları) daha duyarlıdır.

Göz bozuklukları: Bulanık görme

Kardiyovasküler bozukluklar: Hipotansiyon, hipertansiyon, palpitasyonlar, göğüs ağrısı ve kalp yetmezliği.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar: Dispne

Gastrointestinal bozukluklar: En çok görülen yan etkiler gastrointestinal yan etkilerdir. Peptik ülser, GI kan kaybı kaynaklı hemoglobin azalması, özofagus lezyonları, perforasyon ya da bazen fatal olabilen GI kanaması, özellikle yaşlılarda oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri). İlacın uygulanmasını takiben mide bulantısı, kusma, diyare, flatulans, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, anoreksi, ağız kuruluğu, glosit, kolit şiddetlenmesi ve crohn hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4 Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri) bildirilmiştir. Daha az sıklıkta gastrit görülmüştür.

Karaciğer bozuklukları: AST ya da bilirubin artışı. Çok seyrek vakalarda prodromal semptomlar olmaksızın şiddetli fulminan hepatit oluşabilir.

Deri ve deri altı doku bozuklukları: Fotosensitivite reaksiyonları, Steven – Johnson sendromu, Lyell's sendromu (akut toksik epidermal nekroliziz), astım alerjik purpura ve saç dökülmesi, vaskülit ve pnömonisini içeren hipersentivite. Kütanöz reaksiyonları (döküntü ve vezükülasyon ile bülöz erüpsiyon ve eritroderm, eksfoliyatif dermatit, eritem multiform, ürtiker, mukokutanöz reaksiyonlar).
Anafilaktik sistemik reaksiyonlar; yüzde ve dilde ödem, hipotansiyon ve şok

Böbrek ve idrar bozuklukları: NSAİ ilaçlar sınıf olarak papiller nekroz, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, proteinüri, hematüri, akut böbrek yetmezliği ve böbrek yetmezliğini kapsayan renal patolojiye sebep olabilirler.

Gebelik, puerperium durumları ve perinatal bozukluklar: Anormal uterus kasılmaları, uterin rüptür/ perforasyon, plasenta retansiyonu, inkomplet abortus (tamamlanmamış düşük), erken doğum, fetal ölüm.

Konjenital ve kalıtımsal/ genetik bozukluklar: Doğum defektleri

Üreme sistemi ve göğüs bozuklukları: Uterin hemoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar: Üşüme, ateş

Diğer: Ödem genellikle hipertansiyon ya da renal foksiyon bozukluğu olan hastalarda
Çok seyrek vakalarda NSAİİ tedavisi ile enfeksiyonlarla ilgili enflamasyonun kötüleşmesi bildirilmiştir.

Onaylanmamış endikasyonlarda misoprostolün kullanımını takiben literatürlerde veya klinik çalışmalarda birçok yan etki bildirilmiştir. Bunlar; anormal uterus kasılması, uterus kanaması, plasenta retansiyonu, amniyotik sıvı embolisi, inkomplet abortus ve erken doğumdur

Kesin ve/veya güvenilir denominatör ve numeratör verilerin eksikliği durumunda, pazarlama sonrası güvenlik verileri kapsamında toplanan spontan yan etki raporlama sistemi ile medikal yönden anlamlı herhangi bir istenmeyen yan etkinin oluşma sıklığını belirlemez.

Advers reaksiyonların relatif frekansının raporlanması ile ilgili olarak pazarlama sonrasında, istenmeyen etkiler arasında gastrointestinal yan etkiler en çok sıklıkta görülenidir (tüm raporların yaklaşık % 45'i). Bunu kütanöz/hipersensitivite tipi reaksiyonlar takip eder. Bu durum NSAİİ sınıfı ilaçlarda görülen yan etki profiline uygundur.

Klinik denemeler ve epidemiyolojik veriler diklofenak kullanımının özellikle yüksek dozlarda (günlük 150 mg) ve uzun dönem tedavide arteriyal trombotik riskinin az miktarda artışına sebep olabileceğini öne sürmüştür (örneğin miyokardiyal infartüs ve inme) (Bkz. Bölüm 4.4 Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Diklofenak sodyum/misoprostol kombinasyonunun toksik dozları belirlenmemiştir ve doz aşımı konusunda bir deneyim yoktur. Doz aşımı esnasında DİFEMİS'in farmakolojik etkileri şiddetlenebilir. NSAİİ'ler ile zehirlenmelerde semptomatik tedavi ve destekleyici tedavi esastır.

İlacın içilmesinin üzerinden çok zaman geçmemiş vakalarda kusma, gastrik lavaj ve aktif kömür kullanılarak ilacın emiliminin engellenmesi yönündeki önlemler uygundur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Antienflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler

ATC kodu: M01AB55

DİFEMİS artrit semptomlarının ve bulgularının tedavisinde etkili bir NSAİ ilaçtır.
Bu etki antiinflamatuar, analjezik özelliklere sahip diklofenak molekülünün sayesindedir.
DİFEMİS ayrıca gastroduodenal mukozanın bütünlüğü için temel olan faktörleri artıran sentetik prostaglandin E_1 analoğu ve gastroduodenal mukozal koruyucu bileşeni olan misoprostolü içerir.
Diklofenak sodyum/misoprostol kombinasyonunun günde iki kez alımı, günde üç kez alımından; 200 mikrogram misoprostol daha az olmasına rağmen aynı günlük diklofenak dozu (150 mg) sağlar ve bazı hastalarda daha iyi bir teröpatik oran sunmaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tek bir tablette, birlikte verilen diklofenak ve misoprostolün farmakokinetiği ayrı ayrı verildiklerindekine benzer bir profil gösterir. Bu iki ilaç arasında farmakokinetik bir etkileşim yoktur, sadece diklofenak sodyumun C_{maks} değeri misoprostol ile birlikte alındığında az miktarda düşer.

Emilim:

Diklofenak sodyum oral olarak alındığı zaman gastrointestinal sistemden hızla emilir. Gastrointestinal kanaldan tamamen emilmesine rağmen, ilk geçiş metabolizması nedeniyle, diklofenakın % 50'si sistemik dolaşıma geçer. Tek doz olarak verildiğinde, pik plazma seviyesine 2 saatte erişilir (1-4 saat). Plazma- konsantrasyon eğrisi altında kalan alan (EAA) doza bağlıdır ve 25 mg ile 150 mg aralığındadır. Diklofenak sodyum absorbsiyonunun miktarı yiyeceklerden önemli bir şekilde etkilenmez. Diklofenak absorpsiyonun kararlı durumu diklofenak/misoprostol

kombinasyonunun yemeklerle birlikte alımını takiben azalır, C_{maks} ve EAA sırasıyla yaklaşık %40 ve %20 azalır.

Dağılım:

Klirens ve dağılım hacmi sırasıyla yaklaşık 350 ml/dak ve 550 ml/kg'dır. Diklofenak sodyumun %99'dan daha fazlası geri dönüşümlü olarak insan plazma albuminine bağlanır ve bu durum yaşa bağlı gözükmemektedir.

Biyotransformasyon:

Terminal yarı ömür yaklaşık 2 saattir.

Eliminasyon:

Diklofenak sodyum metabolize olduktan sonra glukoronoit ve sülfat konjügatları halinde idrar ve safra yolu ile atılır. Yaklaşık % 65 oranında idrar yoluyla, % 35 oranında safra yoluyla olmak üzere vücuttan atılır. Ana molekülün %1'inden daha azı değişmeden atılır.

Misoprostol

Emilim:

Misoprostol hızlı ve büyük ölçüde absorbe olur ve yaklaşık yarılanma ömrü $t_{½}$ 30 dakika olan aktif formu misoprostol aside dönüşür.

Dağılım:

Çoklu doz çalışmalarında misoprostol asid birikimi görülmemiştir. Misoprostol asitin serum protein bağlaması %90'dan daha azdır.

Biyotransformasyon:

Plazma kararlı durumuna 2 günde erişir.

Eliminasyon:

Uygulanan dozun yaklaşık % 70'i temel olarak biyolojik olarak inaktif metabolitler şeklinde idrarla atılır.

Diklofenak sodyum/misoprostol ile 75 mg diklofenak ve 200 mikrogram misoprostol bileşenlerinin ayrı ayrı alındığı farmakokinetikleri kıyaslayan tekli ve çoklu doz çalışmaları yürütülmüştür. Diklofenakın iki metod arasındaki biyoeşdeğerliği EAA ve absorpsiyon hızı

(C_{maks}/EAA) ortadadır. Hızlandırılmış koşullarda kararlı durum karşılaştırmasında biyoeşdeğerlik EAA cinsinden açıktır. Gıda, hem diklofenak sodyum/misoprostol hem de diklofenak ve misoprostolün birlikte alımında absorpsiyon hızını azaltır. Tok karna kararlı durumda hemen hemen aynı EAA ortalamasına sahip olsalarda, istatiksel olarak biyoeşdeğer bulunmamıştır. Bu durum belli varyasyon katsayılarına bağlı olmasına rağmen, geniş belli başlı değişkenler arasında diklofenak ile gerçekleşen büyük ölçüde metabolizmaya ilk geçişi ve absorpsiyon zamanıdır.

Günde iki kez diklofenak sodyum/misoprostol ile günde üç kez 50 mg diklofenak/200 mikrogram misoprostol verildiğinde kararlı durum farmakokinetiklerinin kıyaslanması EAA (0-24 s) cinsinden biyoeşdeğerlik ortadadır. Her iki dozajda günlük toplam 150 mg diklofenak sağlamaktadır.

Misoprostolün alımına göre biyoeşdeğerlik tekli doz diklofenak sodyum/misoprostol ya da tek başına misoprostol alımından sonra açıklanabilir. Kararlı durum halinde diklofenak sodyum/misoprostol alımından sonra gıda misoprostol C_{maks} azalır ve kısmen absorpsiyon gecikir ama EAA eşittir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Kombine kullanımın verildiği hayvan çalışmalarında, misoprostolün eklenmesi diklofenakın toksik etkilerini artırmamaktadır. Ayrıca kombinasyonun teratojenik ya da mutojenik olmadığı gösterilmiştir. Her iki bileşenin de karsinojenik potensiyeli olduğuna dair kanıt yoktur.

Hayvanlardaki tavsiye edilen terapötik misoprostol dozun katları gastrik mukozal hiperplaziye neden olmuştur. E-serisi prostoglandinlere karşı gelişen bu karakteristik cevabı bileşiğin bırakılması sonucu normale geri döner.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Sodyum Nişasta Glikolat

Povidon (PVP K-30)

Mikrokristalin Selüloz (Avicel pH 101)

Mısır Nişastası

Magnezyum stearat

Hidroksipropil metil Selüloz (HPMC E5)

Metakrilik asit-etil akrilat kopolimeri (1:1)

Talk

Trietil sitrat

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 112)

Hidrojene hint yağı

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden uzakta saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ve 30 tablet içeren, Alü/Alü blister ve karton kutu ambalaj içerisinde kullanma talimatı ile beraber sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:8

Güngören/İSTANBUL

Telefon: (0 212) 481 76 41

Faks: (0 212) 481 76 41

e-mail: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

242/71

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.05.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ