

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOLPHİN 500 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablet 500 mg diflunisal içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 208 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Oranj renkte, oblong şekilli, çentikli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Kas iskelet ağrıları, dismenore, diş ağrısı, postoperatif ağrı gibi hafif ve orta şiddetteki ağrıların semptomatik tedavisinde,
- Osteoartrit ve romatoid artrite eşlik eden ağrı ve inflamasyonun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde;

Kas iskelet ağrıları, dismenore, diş ağrısı, postoperatif ağrı gibi hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde: 1000 mg'lık başlangıç dozunu takiben günde 2 veya 3 defa 500 mg dozunda uygulanır. Doz hastanın yaş ve kilosuna veya tedaviye alınan cevaba göre ayarlanır. Günde 1.5 g'lık idame dozunun aşılması önerilmez.

Osteoartrit veya romatoid artrite:

Tavsiye edilen günlük doz 500 mg – 1000 mg'dır. Bu doz günde bir defada veya ikiye bölünmüş dozlar halinde verilebilir. Dozaj ağrının tabiatına ve şiddetine göre ayarlanır. Maksimum günlük doz 1.5 g'ı geçmemelidir.

Uygulama şekli:

DOLPHİN, sadece ağız yoluyla alınabilir. Tabletler, çiğnenmeden veya kırılmadan yutulmalıdır. Özellikle tok karnına alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Diflunisal başlıca böbrekler yoluyla elimine edildiği için renal fonksiyon bozukluğu olan kişilerde dikkatle kullanılmalı, daha düşük dozlar uygulanmalıdır.

DOLPHİN tedavisi sırasında, karaciğer hastalığı ile tutarlı klinik belirti ve semptomlar gelişirse, DOLPHİN kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Diflunisalin 12 yaşından küçük pediyatrik hastalardaki etkililiği ve güvenliliği henüz saptanmamıştır. 12 yaşından küçük pediyatrik hastalarda DOLPHİN'in kullanılması tavsiye edilmez.

Geriyatrik popülasyon:

DOLPHİN, 65 yaş ve üzerindeki yaşlıların tedavisinde dikkatle kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

DOLPHİN, diflunisale veya içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

Diflunisal, aspirin veya diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımını sonrasında astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyonlarla karşılaşmış hastalarda kullanılmamalıdır. Bu tip hastalarda NSAİİ'ye karşı şiddetli, nadiren fatal, aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Diflunisalin koroner arter bypass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ağrı kesici olarak kullanılması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler trombotik olaylar

COX-2 seçici ve seçici olmayan NSAİİ ile yapılan klinik çalışmalarda ölümlerle sonuçlanabilecek ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riski sıklığında artış görülmüştür. Kardiyovasküler hastalığı ya da kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörleri olan hastalarda bu risk artabilir. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda istenmeyen kardiyovasküler olay riskini en aza indirmek için en düşük doz, en kısa süre ile uygulanmalıdır.

NSAİİ ile birlikte aspirin kullanımının, NSAİİ'nin yol açtığı kardiyovasküler trombotik olayların gelişme riskini azalttığını gösteren kanıt yoktur. NSAİİ ile birlikte aspirin kullanımı ciddi gastrointestinal sorunların ortaya çıkma riskini artırır.

COX-2 selektif NSAİİ'nin koroner arter bypass greft operasyonunun ilk 10-14 gününde perioperatif ağrı kesici olarak kullanılmasının miyokardial infarktüs ve inme sıklığını artırdığı yapılan klinik çalışmalarda tespit edilmiştir.

Hipertansiyon

Diflunisal dahil olmak üzere NSAİİ hipertansiyonun ortaya çıkmasına ya da var olan hipertansiyonun ağırlaşmasına yol açabilirler. Bu durum kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunabilir. Tiyazid grubu ya da kıvrım diüretigi kullanan hastalarda birlikte NSAİİ'nin kullanımı diüretiklerin etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle hipertansiyon hastalarında NSAİİ'nin kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. NSAİİ ile tedavi başlangıcı ve tedavi süresinde kan basıncı düzenli olarak takip edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem

NSAİİ alan bazı hastalarda sıvı tutulması ve ödem gözlenmiştir. Sıvı tutulması ya da konjestif kalp yetmezliği olan hastalara diflunisal uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Gastrointestinal etkiler - Ülserasyon, kanama ve perforasyon riski

Diflunisal dahil olmak üzere NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalarda, mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen gastrointestinal (GI) istenmeyen etkiler meydana gelebilir. Bu ciddi istenmeyen etkiler herhangi bir zamanda ön belirtiler olsun veya olmasın ortaya çıkabilir. NSAİİ ile tedavisi sırasında üst GI sisteme ait ciddi istenmeyen etki ortaya çıkan hastaların sadece % 20'si semptomatiktir. NSAİİ nedeniyle üst GI ülser, büyük kanama veya perforasyonlar 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastalarınsa yaklaşık %2 ila %4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilimlerin kullanım süreci uzadıkça devam etmesi, hastada tedavinin herhangi bir evresinde ciddi bir GI olay gelişme olasılığını artırmaktadır. Ancak, kısa süreli tedavi bile risk taşır. NSAİİ, önceden ülser hastalığı veya GI kanama öyküsü olan hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Önceden geçirilmiş peptik ülser ve/veya GI kanama öyküsü olan hastalarda NSAİİ'nin kullanımı sırasında GI kanama riski, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara oranla, 10 kat daha yüksektir. NSAİİ tedavisi uygulanan hastalarda GI kanama riskini artıran diğer risk faktörleri oral kortikosteroidler ya da antikoagülanlarla tedavi, uzun süreli NSAİİ tedavisi, sigara kullanımı, alkol tüketimi, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır. Ölümlü sonuçlanan GI olayların çoğu yaşlı ya da düşükün hastalarda görülmektedir; bu nedenle bu tip hastalarda tedavi sırasında özellikle dikkatli olmak gerekir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda istenmeyen bir GI etki riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. NSAİİ'nin kullanımı sırasında hekimler ve hastalar GI ülserasyon ve kanamanın bulgu ve belirtileri konusunda tetikte olmalı ve ciddi bir GI olaydan şüphelenildiğinde hızla ek değerlendirme ve tedaviye başlanmalıdır. Bu tip bir şüphe durumunda istenmeyen GI olay şüphesi kalkana kadar NSAİİ tedavisi sonlandırılmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ dışı alternatif tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrekler üzerine etkiler

NSAİİ ile uzun süreli tedavi renal papiller nekroz ve diğer böbrek hasarlarına yol açmıştır. Renal toksisite ayrıca, renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun korunmasında telafi edici bir rol oynadığı hastalarda da görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulanması, prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak renal kan akımında doza bağımlı bir düşmeye neden olarak renal dekompanseasyonu tetikleyebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, diüretik ve ADE inhibitörü kullanan hastalar ve yaşlı hastalar bu yönden daha büyük risk altındadır. NSAİİ tedavisinin sonlandırılmasından sonra genellikle tedavi öncesindeki duruma geri dönülür.

İleri evre böbrek hastalığı

İleri evre böbrek rahatsızlığı olan hastalarda diflunisalin kullanımıyla ilgili olarak yapılan kontrollü klinik çalışmalarda herhangi bir bilgi elde edilmemiştir. Bu nedenle, ileri evre böbrek rahatsızlığı olan bu hastalarda diflunisal ile tedavi tavsiye edilmez. Eğer diflunisal tedavisine başlanması gerekiyorsa, hastanın böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi tavsiye edilebilir.

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar

Diğer NSAİİ ile olduğu gibi, diflunisal kullanımı sırasında da, önceden böyle bir öyküsü olmayan hastalarda bile, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Diflunisal aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak, aspirin veya diğer NSAİİ aldıktan sonra nazal polipli veya polipsiz rinit ya da şiddetli, ölümlü sonuçlanabilen bronkospazm geçiren astımlı hastalarda meydana gelir. Bir anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonu ortaya çıkarsa, hastaya derhal acil tedavi uygulanmalıdır.

Deri reaksiyonları

Diflunisal dahil olmak üzere NSAİİ, ölümcül olabilen ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Deri döküntüsü veya herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi görüldüğünde ilaç kullanımına son verilmelidir.

Genel

Diflunisalin kortikosteroidlerin yerine kullanılması ya da kortikosteroid yetmezliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalarda tedavinin kesilmesi planlanırsa, tedavi doz azaltılarak sonlandırılmalıdır.

Diflunisalin ateş ve inflamasyon azaltıcı farmakolojik etkisi, enfeksiyon belirtilerini maskeleyebileceğinden, teşhise yönelik bu belirtilerden yararlanmayı engelleyebilir.

Hepatik etkiler

Diflunisal de dahil olmak üzere NSAİİ kullanan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar bozuklukları ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden düzelebilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST'de anlamlı yükselmeler (normalin üst sınırından yaklaşık üç veya daha fazla kat) bildirilmiştir. Ayrıca, bazıları ölümlü sonuçlanan sarılık, fulminant hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi şiddetli karaciğer reaksiyonları seyrek olarak bildirilmiştir.

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

Hematolojik etkiler

Diflunisal de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bu sıvı retansiyonu, Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etkiye bağlı olabilir. Diflunisal de dahil olmak üzere NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi altına giren hastalar, herhangi bir anemi bulgu ya da belirtisi görülme bile, hemogloblin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve bazı hastalarda kanama zamanını uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kantitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Diflunisal alan ve trombosit fonksiyonlarındaki değişimlerden etkilenebilecek hastalar (koagülasyon bozuklukları olan ya da antikoagülan kullanan) dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan astım

Astım hastalarında aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölüme yol açabilecek derecede şiddetli bronkospazma yol açabilir. Bu gibi aspirine duyarlı hastalarda, aspirin ve diğer NSAİİ arasında bronkospazm dahil çapraz reaksiyonlar bildirildiği için, aspirine karşı bu tip duyarlılığı olan hastalarda diflunisal kullanılmamalı ve önceden var olan astımı olan hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır.

Görme değişiklikleri

Bu sınıftaki ajanlar ile istenmeyen göz bulgularına ait raporlar (görmede bulanıklık ve/veya görmede azalma) sebebiyle, diflunisal ile tedavi sırasında göz şikayetleri ortaya çıkan hastaların göz muayenesinden geçirilmeleri tavsiye edilir.

Laboratuvar testleri

Ciddi Gİ sistem ülserasyonu ve kanama uyarıcı belirtiler olmadan ortaya çıkabileceği için, hastalar Gİ kanamanın bulgu veya belirtileri açısından izlenmelidir.

NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalar kan değerlerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler. Karaciğer ya da böbrek hastalığına işaret eden klinik bulgu ve belirtilerin gelişmesi, sistemik belirtilerin (örneğin, eozinofili, döküntü, vb) ortaya çıkması ya da karaciğer testlerindeki bozulmanın devamı veya kötüleşmesi halinde, diflunisal kesilmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II antagonistleri

Çeşitli raporlar, NSAİİ'lerin ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II antagonistlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceğini bildirmektedir. Bu etkileşimler, NSAİİ'leri ADE inhibitörleriyle veya anjiyotensin II antagonistleriyle birlikte almakta olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Böbrek fonksiyonları azalmış olan bazı hastalarda, bir ADE inhibitörü veya anjiyotensin II antagonisti ve bir NSAİİ'nin birlikte kullanımı, genellikle geri dönüşümlü olan, olası akut böbrek yetmezliğinin de dahil olduğu böbrek fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilir.

Asetaminofen

Normal gönüllülerde, diflunisal ve asetaminofenin birlikte uygulanması asetaminofenin plazma düzeylerinde yaklaşık % 50 oranında bir artışla sonuçlanmıştır. Asetaminofen diflunisalin plazma düzeylerini etkilememiştir. Yüksek doz asetaminofen hepatotoksitesi ile ilişkili olduğu için, diflunisal ve asetaminofenin birlikte uygulanması sırasında hastalar izlenerek dikkatli olunmalıdır.

Antasitler

Antasitlerin diflunisal ile birlikte uygulanması diflunisalin plazma düzeylerini azaltabilir. Bu etki antasitlerin arasına kullanılması ile önemsizdir, fakat antasitler devamlı kullanıldığında klinik olarak önemli olabilir.

Aspirin

Diflunisal, aspirin ile birlikte uygulandığında, serbest diflunisalin klerensi değişmemesine rağmen proteine bağlanma azalır. Bu etkileşimin klinik anlamı bilinmemekle birlikte, diğer NSAİİ'lerde de olduğu gibi, diflunisal ve aspirinin birlikte uygulanması istenmeyen etkilerin artma potansiyeli nedeni ile genellikle önerilmez.

Normal gönüllülerde, diflunisal ve aspirinin çoklu dozları birlikte uygulandığında diflunisal düzeylerinde küçük bir azalma gözlenmiştir.

Siklosporin

NSAİİ'lerin siklosporin ile birlikte uygulanması renal prostasiklin sentezindeki olası bir azalma nedeniyle, siklosporinin sebep olduğu toksisitede bir artışla ilişkili bulunmuştur. NSAİİ, siklosporin alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır ve böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

Diüretikler

Pazarlama sonrası gözlemlerin yanı sıra klinik çalışmalar, diflunisalin bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabileceğini göstermiştir. Bu yanıt renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır.

Normal gönüllülerde, diflunisal ve hidroklorotiyazidin birlikte uygulanması hidroklorotiyazidin plazma düzeylerinde önemli bir artışla sonuçlanmıştır. Diflunisal hidroklorotiyazidin hiperürisemik etkisini azaltmıştır. NSAİİ ile eşzamanlı tedavi sırasında, hasta böbrek yetmezliğinin belirtileri açısından dikkatle gözlenmelidir.

Lityum

NSAİİ plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klerensinde ise azalmaya yol açmıştır. Ortalama en düşük lityum konsantrasyonu % 15 artmıştır ve renal klerens yaklaşık % 20 düşmüştür. Bu etkiler, renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibisyonuna bağlanmıştır. Bu nedenle, NSAİİ ve lityum birlikte uygulandığında, hastalar lityum toksisitesine karşı dikkatle izlenmelidir.

Metotreksat

NSAİİ'nin, tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini kompetitif bir şekilde inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu, NSAİİ'nin metotreksatın toksisitesini artırabileceğini gösterebilir. NSAİİ metotreksatla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ

İndometazin alan normal gönüllülere diflunisalin uygulanması renal klerensi azaltmıştır ve indometazinin plazma düzeylerini önemli derecede artırmıştır. Bazı hastalarda indometazin ve diflunisalin kombine kullanımı fatal Gİ hemoraji ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, indometazin ve diflunisal birlikte kullanılmamalıdır.

Gİ toksisitedeki olası bir artış nedeniyle diflunisal ve diğer NSAİİ'nin birlikte kullanılması tavsiye edilmez. Aşağıdaki bilgi normal gönüllülerdeki çalışmalardan elde edilmiştir.

Sulindak: Normal gönüllülerde diflunisal ve sulindakın birlikte uygulanması aktif sulindak sülfid metabolitinin plazma düzeylerinin azalmasıyla sonuçlanmıştır.

Naproksen: Normal gönüllülerde diflunisal ve naproksenin birlikte uygulanması naproksenin plazma düzeylerini etkilememiştir, fakat naproksen ve glukuronid metabolitinin üriner atılımını önemli derecede azaltmıştır. Naproksen diflunisalin plazma düzeylerini etkilememiştir.

Oral antikoagülanlar

Bazı normal gönüllülerde, diflunisal ile varfarin, asenokumarol veya fenprokumonun birlikte uygulanması protrombin zamanının uzamasıyla sonuçlanmıştır. Diflunisal oral antikoagülanlarla birlikte uygulandığında, protrombin zamanı eşzamanlı ilaç uygulaması sırasında ve daha sonra birkaç gün süreyle dikkatle izlenmelidir. Oral antikoagülanların doz ayarlaması gerekebilir. Varfarin ve NSAİİ'nin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir, her iki ilacı birlikte kullanan hastalarda ciddi Gİ kanama riski, her iki ilaçtan birini kullananlara oranla daha yüksektir.

Tolbutamid

Diflunisal ve tolbutamid alan diyabetik hastalarda, tolbutamid plazma düzeyleri veya açlık kan glukozu üzerinde önemli etkiler görülmemiştir.

Anti-platelet ajanlar

NSAİİ ile birlikte Gİ kanama riskinde artış görülür.

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri

NSAİİ ile birlikte Gİ kanama riskinde artış görülür.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorileri C ve D (üçüncü trimester)'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda diflunisalin kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlar üzerinde yeterli ve kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Ancak, gebeliğin son döneminde alındığında diğer NSAİİ gibi duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir. Bu nedenle diflunisal, hasta için beklenen yararlar risklerden daha fazla olmadıkça gebelik sırasında kullanılmalıdır. Özellikle de son dönemde kullanımdan kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Diflunisal anne sütüne plazma konsantrasyonunun % 2-7'si oranında geçer.

Anne sütüyle beslenen çocuklarda, istenmeyen etkilerin ortaya çıkabileceği düşünülerek ilaç kesilmeli veya çocuğa anne sütü verilmemelidir. İlacın bebeklerde ve çocuklarda kullanımına dair etki ve emniyeti hakkında kesin veriler yoktur.

Üreme yeteneği /Fertilite

Fertilite ve üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diflunisalin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

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).

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi, gastrointestinal ağrı, diyare, konstipasyon ve gaza bağlı mide-bağırsakta şişkinlik.

Yaygın olmayan: Peptik ülser, gastrointestinal kanama, anoreksi, gastrit, anormal karaciğer fonksiyonu, sarılık, kolestaz, hepatit.

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uyuklama hali, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Sinirlilik, depresyon, halüsinasyonlar, konfüzyon.

Merkezi sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Vertigo, parestezi

Özel duyu bozuklukları

Yaygın: Kulak çınlaması

Yaygın olmayan: Bulanık görme dahil olmak üzere geçici görme bozuklukları

Dermatolojik bozukluklar

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Eritema multiforme, exfoliatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ürtiker, kaşıntı, terleme, stomatit, ışığa duyarlılık.

Hematolojik bozukluklar

Yaygın olmayan: Trombositopeni, agranülositoz, hemolitik anemi.

Genito-üriner bozukluklar

Yaygın olmayan: Dizüri, böbrek bozukluğu, intersitisyel nefrit, hematüri, proteinüri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Yaygın olmayan: Bronkospazm ile birlikte akut anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem, aşırı duyarlılık sendromu.

Diğer bozukluklar

Yaygın: Baş ağrısı, yorgunluk.

Yaygın olmayan: Asteni, ödem

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz alan hastaların çoğu kalıcı rahatsızlıklar olmadan iyileşmişlerdir. Diflunisal aşırı dozunun en yaygın belirti ve semptomları uyuşukluk, kusma, bulantı, diyare, hiperventilasyon, taşikardi, terleme, kulak çınlaması, disoryantasyon ve stüporudur. Aşırı doz durumlarında hasta kusturulmalı veya mide yıkanmalı, semptomatik ve destek tedavileri uygulanmalıdır. Diflunisal yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığı için hemodiyaliz etkili olmayabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezik ve antipiretik
ATC kodu: N02BA11

Diflunisal, periferel etkili, narkotik olmayan nonsteroid bir analjeziktir. Salisilik asitin difluorofenil türevi olan diflunisal kimyasal olarak asetilsalisilik asit'ten farklıdır. Diflunisal salisilik asite metabolize olmaz. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilere sahip olan diflunisalin kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, etkisini periferel hücrelerde prostaglandinlerin sentezini siklooksijenaz enzim seviyesinde inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Diflunisal oral yoldan alındıktan sonra süratle ve tamama yakın oranda gastrointestinal sistemden absorbe edilerek 2-3 saatte doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Uzun etkili bir analjezik olan diflunisalin analjezik etkisi oral yoldan alınmasını takiben 1 saat içinde ortaya çıkar ve 2-3 saatte maksimum düzeye ulaşır.

Uzun yarılanma ömrü (8-12 saat) ve doğrusal olmayan farmakokinetik özelliklerinden dolayı, çoklu dozlar sonrasında denge düzeyi plazma konsantrasyonlarına ulaşmak için birkaç gün gereklidir. Bu nedenle tedavi başlangıcında bu süreyi kısaltmak için bir yükleme dozu (500 mg veya 1000 mg) verilmesi önerilmektedir.

Dağılım:

Diflunisal % 99'dan fazla plazma proteinlerine bağılı olarak bulunur.

Biyotransformasyon:

Salisilik asitin difluorofenil türevi olan diflunisal, salisilik asite metabolize olmaz.

Eliminasyon:

Verilen dozun yaklaşık % 90'ı glukuronid konjüatları halinde idrarla, geri kalanı feçesle vücuttan atılır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Diflunisal, doğrusal olmayan farmakokinetik göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Diflunisal ile yapılan hayvansal çalışmalar, herhangi bir mutajenik etkinin oluşmadığını göstermiştir. Sıçan ve fareler üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalarda ise, günde 40 veya 80 mg/kg dozlara kadar uygulanan diflunisal neoplasia'nın tipini veya şiddetini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum nişasta glikolat
Hidroksipropil selüloz
Mikrokristalin selüloz PH 101
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit
Hidroksipropil metilselüloz 15 cP
Talk
FD&C Yellow No.6 HT

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 film tablet içeren PVC/Al blister ve karton kutu ambalaj

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : Büyükdere Cad. 34398 Maslak - İstanbul
Tel No : (212) 285 26 70
Faks No : (212) 285 01 81

8. RUHSAT NUMARASI

171/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.11.1994
Ruhsat yenileme tarihi: 28.11.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ