

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARTRODAR® 50mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF KOMPOZİSYON

Etkin madde:

Her bir kapsül 50 mg Diaserein içerir.

Yardımcı maddeler: Laktoz monohidrat.....214,3 mg
Kroskarmeloz sodyum....11,5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Her kapsül koyu yeşil opak başlıkla açık yeşil opak gövdeye sahiptir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ARTRODAR® dejeneratif eklem hastalıklarının (osteoartrit ve ilgili hastalıklar) spesifik ve uzun süreli tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Genellikle tavsiye edilen doz, bir ARTRODAR® 50 mg kapsülün, günde iki kez, biri kahvaltı ile diğeri akşam yemeği ile alınmasıdır. Kapsüller açılmadan bir bütün olarak bir bardak su ile birlikte yutulur.

Bununla birlikte, tedavinin ilk iki haftasında diaserein bazı hastalarda bağırsak geçiş süresinde bir artışa neden olduğundan, tedavi 2-4 hafta süreyle akşam yemekleri ile beraber ağız yoluyla günde bir adet ARTRODAR® kapsül ile başlanabilir. Hasta ilaç tedavisine alışınca, doz günde 2 kapsüle çıkarılmalıdır.

Doktor, elde edilen sonuca göre tedavinin süresine karar vermelidir. Fakat, diasereinin tedavisinin etkisinin geç başlamasından ve yararlı etkilerinin tedaviden 2-4 hafta sonra gözlenmesinden dolayı, hastalar ilacın etkileri görülünceye kadar tedaviyi bırakmamaları için teşvik edilmelidirler. Belirgin semptomatik bir etkiye ulaşmak için 4 – 6 haftalık kesintisiz bir tedavi gerekir.

Geç etki başlangıcından (tedaviden 2-4 hafta sonra) ve mükemmel gastroduodenal tolerabilitesinden dolayı, daha hızlı bir etki elde etmek için tedavinin ilk 2-4 haftasında bir analjezik veya bir non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç gibi hızlı etkili ilaçlar ile birlikte güvenli şekilde eş zamanlı olarak reçete edilebilir. Hastalığın doğasından dolayı, uzun vadeli tedavi önerilir. Bu en az 3 ay olmalıdır ve tedavi, semptomlar tekrar ortaya çıkarsa tekrarlanabilir. Kontrollü klinik çalışmalarda, 3–6 aylık tedavi, belirgin etkinlik ve tedavi kesildikten sonra en az 3 ay süren devam eden etki ile sonuçlanmıştır.

Uygulama şekli

Oral olarak uygulanır.

Magnezyum, alüminyum ve kalsiyum içeren antiasitler, Diaserein'in sindirim sisteminden absorpsiyonunu azaltabilir. Beraber kullanımında; ARTRODAR ile bu preparatların kullanımı arasında en az 2 saat ara olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (30–49 ml/dak kreatinin klerensi) önerilen dozun değiştirilmesine gerek yoktur. Buna rağmen, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerens 30ml/dk'dan az) günlük önerilen doz %50 azaltılmalıdır. (bkz 5.2)

Karaciğer yetmezliği

Hafif ya da orta derecede hepatik yetmezliği olan sirozlu hastalarda farmakokinetik parametrelerde önemli bir sapma gözlenmemiştir ve bu nedenle bu hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. (bkz 5.2). Buna rağmen, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Diaserein kontrendikedir. (bkz 4.3)

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır, bu nedenle Diaserein bu yaş grubunda kullanılmamalıdır. (bkz 4.3)

Geriatrik popülasyon:

Önerilen dozda değişiklik yapılmasına gerek yoktur.(bkz 5.2)

4.3. Kontrendikasyonlar

- Diaserein'e ve benzer yapıdaki maddelere (antrakinon türevleri) karşı hipersensitivite gösterenlerde
- Eksipyanların herhangi birine karşı hipersensitivite gösterenlerde
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı) olanlarda
- İntestinal obstrüksiyon veya psödo-obstrüksiyon durumlarında
- Şiddetli hepatik yetmezliği olanlarda
- 18 yaşından küçük çocuklarda
- Hamilelik ve emzirme döneminde
- Sebebi belirlenmemiş karın ağrıları olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renal yetmezlik diasereinini farmakokinetiğini modifiye eder ve bu yüzden bu gibi durumlarda (kreatinin klerensi <30ml/dk) dozun düşürülmesi önerilir. Periyodik olarak renal fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Bazı hastalar tedavinin ilk haftasında günde iki kapsül alınmasından sonra dışkıda yumuşama veya diyare yaşayabilirler ve bu nedenle, ilk hafta için tedaviye günlük önerilen dozun yarısı (akşam yemeği ile birlikte günde 1 kapsül ARTRODAR®) ile başlamak tavsiye edilebilir, önerilen doz ile tedavi (günde 2 kapsül ARTRODAR®) daha sonra başlayabilir. Laksatifler ARTRODAR® ile birlikte alınmamalıdır.

Karaciğer bozukluklarının belirgin semptomları ortaya çıkarsa tedavi tamamen sonlandırılmalıdır.

Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ARTRODAR® her kapsülde 1mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Magnezyum, alüminyum ve kalsiyum içeren antiasitler, Diaserein'in sindirim sisteminden absorpsiyonunu azaltabilir. Beraber kullanımında; ARTRODAR® ile bu preparatların kullanımını arasında en az 2 saat ara olmalıdır.

Varfarin, fenitoin, sodyum valproat, tolbutamid, klorpropamid, indometazin, salisilik asit, glibenklamid, hidroklorotiazid ve non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar ile hiçbir farmakolojik etkileşimi görülmemiştir. Ek olarak; simetidin ve parasetamol ile de herhangi bir etkileşimi gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Diaserein kullanmış hamilelerle ilgili klinik veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları hamileliğe, embriyonel/fetal gelişime, doğuma ya da doğum sonrası gelişime doğrudan ya da dolaylı zararlı etki göstermemiş (bkz 5.3) olsa da, ARTRODAR® gebe kadınlara reçete edilmemelidir.

Laktasyon dönemi

Diaserein, kendi grubundaki diğer ilaçlar gibi, az miktarda da olsa anne sütünde görülebilir. Bu nedenle ARTRODAR® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite:

Yapılmış hayvan çalışmalarında Diaserein fertilite veya üreme fonksiyonuna advers bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diaserein'in makine ve araç kullanımını etkileyen herhangi bir bilinen sedatif etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Diaserein tedavisinde aşağıdaki yan etkiler gözlenmiştir. Bunlar kendiliğinden geri dönüşümlü yahut tedavinin kesilmesi ile geri dönüşümlüdür.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Gastrointestinal hastalıklar

Çok Yaygın: Diyare, abdominal ağrı.

Yaygın: Yumuşak dışkı, dışkı sıklığı artışı.

Böbrek ve İdrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: İdrarda renk bozulması (Klinik olarak anlamlılığı olmayan daha yoğun renklenme.)

Hepato-biliyer hastalıklar:

Bilinmiyor: Karaciğer hücre hasarı gibi az sayıda karaciğer bozukluğu rapor edilmiştir. (Bknz: 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Kaşıntı, kızarıklık ve egzema rapor edilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda şiddetli diyare görülebilir. Acil önlem olarak su-elektrolit dengesi sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antienflamatuvar ve antiromatizmal nonsteroidal ajanlar.

ATC kodu: M01AX21

In vitro çalışmalar Diaserein ve aktif metaboliti Rheinin, interlökin-1 β (IL-1 β) gibi pro-inflamatuvar, pro-katabolik sitokinlerin yapımını ve aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. İnterlökin 1 β , kıkırdak yıkımında, sinoviyal enflamasyonda ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesinde rol alan, sitokinlerin, siklooksijenazın, prostoglandinlerin, nitrik oksidin ve matriks metalloproteinazlarının da dâhil olduğu pek çok pro-inflamatuvar faktörün yapımını tetikleme özelliği ile inflamasyonda ve kıkırdak yıkımında önemli bir role sahiptir.

Aynı zamanda, *in vitro* olarak Diaserein'in, IL-1 β varlığında bile transformik büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi kıkırdak büyüme faktörlerinin yapımını stimüle ettiği görülmüştür. *In vitro* çalışmalar Diaserein'in, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve hiyaluronik asit gibi kıkırdak matriksi komponentlerinin sentezini uyardığını göstermiştir. Farklı hayvan modellerinde yapılan osteoartrit çalışmaları Diaserein'in, tedavi yapılmayan osteoartrit kontrollerine göre osteoartritte kıkırdak kaybını sürekli olarak azalttığını göstermiştir.

2- 8 ay süren randomize edilmiş klinik çalışmalar Diaserein'in osteoartritin semptomlarını (ağrı ve eklem fonksiyonları) düzeltmekte etkili olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmalar başlangıç etkisinin geç ortaya çıktığını (2-4 hafta), belirgin etkinin 4-6 hafta sonra alındığını ve bu etkinin tedavi kesildikten en az 3 ay sonraya kadar devam ettiğini göstermiştir. Diaserein prostaglandin sentezini inhibe etmediği için non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlarla alındığında dahi gastroduedonal toksisiteye neden olmaz. Bu nedenle tedavinin ilk ayında non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar gibi çabuk etki eden bir ilaçla birlikte reçete edilebilir.

Diaserein'in kıkırdak degradasyonundaki uzun dönem tedavi etkinliğini gözlemlemek için kalça osteoartritli 507 hastada 3 yıllık, çift kör, plasebo kontrollü çalışma yapılmış, etkinlik için radyografi kullanılarak eklem aralığı daralması (JSN) ölçülmüştür. Hastalar 3 yıl boyunca ya (2X50 mg günde) Diaserein ya da plasebo almıştır. Sonuçlar göstermektedir ki tedavi edilen hastalardan (ITT) Diaserein verilenlerin %50,7sinde plasebo verilenlerin (p=0,036) %60,4'ünde eklem aralığı daralmasında radyolojik ilerleme olmuştur. Özet olarak; sonuçlar göstermiştir ki Diaserein ile tedavi edilen grupta radyografik ilerleme önemli ölçüde daha az ve daha geç görülür. Bu, her iki popülasyon çalışmasında gözlenmiştir (ITT ve tamamlayıcı popülasyonda.).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Oral alımdan sonra Diaserein sistemik dolaşıma geçmeden önce deasetillenir ve absorbe edilir, metabolize olur ve Rhein ve konjugatları olarak vücuttan atılır. Tüm farmakokinetik bilgiler bu aktif maddeye göre alınır.

Emilim:

Diaserein oral olarak alındıktan sonra birinci hepatik geçişe uğrar ve tamamen Rhein'e deasetillenir. Diaserein'in tek 100mg'lık dozu alındıktan sonra doruk plazma değeri (C_{max}) 8–10µg/ml serbest Rhein'dir. Aç, sağlıklı gönüllülere verildikten sonra T_{max} değerleri 1,8–2,0 saattir. Standart bir yemekle beraber alınması absorpsiyon prosesinde gecikme sağlar ve T_{max} 'ı uzatır, bu da daha yüksek bir biyoyararlılık sağlar (AUC'de %25 civarında artış). Bu yüzden, ilacı yemekle beraber almak uygundur.

Dağılım:

Konjuge olmamış Rhein'in neredeyse tamamı (%99'dan fazlası) çoğu albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır ve terapötik konsantrasyonlarda sıklıkla kullanılan ilaçlarla yer değiştirmez.

Kararlı durumda ortalama dağılım hacmi (V_{ss}/F) yaklaşık 17,1 litredir.

Biyotransformasyon:

Diaserein, başlıca pre-sistemik olarak çok hızlı Rhein'e metabolize olur ve her canlı türünde farklı biçimlere konjuge olur.

Eliminasyon:

Plazma yarılanma süresi($t_{1/2}$), yaklaşık 5–7 saattir.

Dışarı atılımı asıl olarak böbreklerden Rhein ve Rhein konjugatları (glukorinid ve sulfuronid) şeklindedir ve bunlar idrar renginin koyulaşmasına neden olur. 50-100mg'lık dozun oral alınmasından sonra toplam Diaserein'in yaklaşık %50'si idrardan Rhein ve çoğunlukla (%90'dan fazlası) Rhein'in sülf- ve gluko- konjuge formları olarak atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

50–200 mg arasında Diaserein kullanılarak yapılmış linearite çalışmalarında serbest ve total Rhein için C_{max} ve AUC, verilen dozlarla orantılıdır.

Özel hasta gruplarındaki farmakokinetikler:

İlimli ya da orta hepatik yetmezliği olan sirozlu hastalarda aynı yaştaki sağlıklı referans gruba oranla plazma ve idrar konsantrasyon sonuçlarından elde edilen Rhein'in farmakokinetik parametrelerinde istatistiksel olarak belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Sonuç olarak, bu hastalarda Diaserein dozunu azaltmak gerekli değildir. Buna rağmen, şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Diaserein kullanımı kontrendikedir.(bknz 4,2 ve 4,3).

Diğer yandan, sağlıklı ve renal yetmezliği olan hastaların karşılaştırılması gösteriyor ki şiddetli renal yetmezliği olanlarda (kreatin klerensi 30 ml/dk'dan az) Rhein'in renal klerensinde bir azalma ile beraber AUC ve terminal yarılanma-ömrü($t_{1/2}$) çok anlamlı bir artış gösterir. Sonuç olarak, Diaserein günlük dozu bu tip hastalarda %50 düşürülmelidir. Orta düzey renal yetmezliği olan hastalarda günlük doz değiştirilmemesi tavsiye edilir.(bknz 4.2)

Son olarak, yaşlı hastalar genç sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında yaşla orantılı olarak AUC ve serbest Rhein'in terminal yarılanma ömründe($t_{1/2}$) artma gözlenmiştir. Buna rağmen, bu bulgularla bu hastalarda önemli doz modifikasyonuna gerek olduğu sonucuna varılmamıştır. Bu nedenle, bölüm 4,2'de de belirtildiği gibi, yaşlı hastalar için verilen doz yetişkinlere verinle aynıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İlacın kemirgenlere oral olarak verildiği akut toksikoloji çalışmalarında LD₅₀ değeri 2,000mg/kg'dan daha fazladır. Başlıca klinik belirti diyaredir. Uygulanan dozla doğru orantılı olan laksatif etki, sıçan ve köpeklere tekrarlanan uygulamalardan sonra en sık görülen yan etkidir.

Sıçanlarda yapılan çalışmaların sonuçları Diaserein'in fertilite veya üreme fonksiyonlarını etkilemediğini kanıtlamıştır. Sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda yapılmış çalışmalar herhangi bir teratojenik veya genotoksisite belirtisi göstermemiştir. Ek olarak maternal toksisiteye sebep olmayan dozlarda Diaserein'in, doğum sayısına veya yavrunun doğum sonrası gelişim üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Prelinik veriler güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanmış doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesi gibi rutin çalışmalara dayanan özel bir risk göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Kroskarmeloz sodyum

Polividon

Kolloidal silika

Magnezyum stearat

Jelatin

Kinolin sarısı (E104)

İndigotin (E132)

Titanyum dioksit(E171)

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında, kuru yerde, ışıktan koruyarak ve ambalajında saklarız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/alüminyum blisterler. 30 ve 60 kapsüllük kutular.

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 Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİO-GEN İLAÇ SAN. TİC. LTD. ŞTİ

Bosna Hersek Cad. 33/2

06510 Emek – Ankara

8. RUHSAT NUMARASI

125/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

04.07.2008 / 04.07.2013

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ