

## **ARTRODAR® 50 mg Kapsül**

**Formül:** Her bir kapsül etken madde olarak 50 mg Diaserein içerir.

**Diğer Bileşenler:** Laktoz monohidrat, kroskarmeloz sodyum, polividon, koloidal silika, magnezyum stearat, jelatin, kinolin sarısı (E104), indigotin (E132), titanyum dioksit (E171).

### **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:**

#### **Farmakodinamik özellikler**

*In vitro* çalışmalar Diaserein ve aktif metaboliti Rhein'in, interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gibi pro-inflamatuvar, pro-katabolik sitokinlerin üretimini ve aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. İnterlökin 1 $\beta$ , kırıkta degradasyonunda, sinoviyal enflamasyonda ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesinde rol alan, sitokinlerin, siklooksijenazın, prostoglandinlerin, nitrik oksidin ve matriks metalloproteinazlarının da dahil olduğu pek çok pro-inflamatuvar faktörün üretimini tetikleme özelliği ile inflamasyonda ve kırıkta yıkımında önemli bir role sahiptir.

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

#### **Farmakokinetik özellikler**

Oral alımdan sonra Diaserein sistemik dolaşıma geçmeden önce deasetillenir ve absorbe edilir, metabolize olur ve Rhein ve konjugatları olarak vücuttan atılır.

#### Absorpsiyon:

Diaserein oral olarak alındıktan sonra birinci hepatik geçişe gelir ve tamamen Rhein'e deasetillenir. Diaserein'in tek 100mg'lık dozu alındıktan sonra doruk plazma değeri ( $C_{max}$ ) 8–10 $\mu$ g/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). Sonuç olarak, 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 alışılmış ilaçlarla yer değiştirmez.

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

#### Metabolizma:

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 (glukorin 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 sülfo- ve gluko- konjuge formları olarak atılır.

#### **Endikasyonlar:**

ARTRODAR®, dejeneratif eklem rahatsızlıklarının (osteoartrit ve buna bağlı hastalıklar) spesifik ve uzun süreli tedavisinde kullanılır.

## **Kontrendikasyonlar**

- Diaserein'e ve benzer yapıdaki maddelere (antrakinin türevleri) karşı hipersensitivite
- Eksipyanların herhangi birine karşı hipersensitivite
- İnflamatuvar barsak hastalıkları (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı)
- İntestinal obstrüksiyon veya psödo-obstrüksiyon
- Şiddetli hepatik yetmezlik
- Çocuklarda kullanımı
- Hamilelik ve emzirme dönemi.

## **ÖZEL UYARILAR/ÖNLEMLER:**

ARTRODAR® , 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalar, önlem olarak takip edilmelidir. Ek olarak, Diacerein'in dozu bu hastalarda azaltılmalıdır ve böbrek fonksiyon testleri periyodik olarak 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 (günde 1 kapsül ARTRODAR®) ile başlamak tavsiye edilebilir, önerilen doz ile tedavi (günde 2 kapsül ARTRODAR®) daha sonra başlayabilir.

Diaserein'in etki başlangıcı yavaştır fakat yararlı etkileri tedavi bittikten sonra en az 2 ay boyunca devam eder. İlk etkinin görülmesinin geç olmasından dolayı (anlamlı bir analjezik etkiye ulaşmak için 30–45 gün geçmeli) ürünün yararlı etkilerinin gözlemlenmesi için en az 1 ay devamlı kullanılmalıdır.

Eğer daha önceden doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı intoleransız olduğu söylenmişse bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuzla temasa geçiniz.

## **Gebelik ve laktasyonda kullanımı:**

### **Gebelik kategorisi: B**

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

### **Emzirme:**

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

## **Araç ve makine kullanmaya etkisi**

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

## **Yan etkiler**

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

	Çok sık >1/10	Sık >1/100 ve <1/100
Gastrointestinal bozukluklar	Diyare, abdominal ağrı	Yumuşak dışkı, dışkı sıklığı artışı
Renal ve üriner bozukluklar	İdrarda renk bozulması *	

\*Klinik olarak anlamlılığı olmayan daha yoğun renklenme

## BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ

### Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri

Magnezyum, alüminyum ve kalsiyumdan elde edilmiş anti-asitler, Diaserein'in sindirim sisteminden absorpsiyonunu azaltabilir. Beraber kullanımında; Artrodar ile bu preparatların kullanımı arasında en az 2 saat ara olmalıdır.

Varfarin, fenitoin, indometazin, salisilik asit, glibenklamid, hidroklorotiazid ve NSAIDler ile hiçbir farmakolojik etkileşimi görülmemiştir. Ek olarak; simetidin ve parasetamol ile de herhangi bir etkileşimi gözlenmemiştir.

### Kullanım şekli ve dozu

#### Yetişkinler için:

Genellikle tavsiye edilen doz, bir ARTRODAR® 50 mg kapsülün, günde iki kez, biri öğle yemeğı ile diğeri akşam yemeğı ile alınmasıdır.

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

Diaserein'in etki başlangıcı yavaştır fakat yararlı etkileri tedavi bittikten en az 2 ay sonraya kadar sürer. İlk etkinin başlamasındaki gecikmeden dolayı (anlamlı analjezik etkiye ulaşmak için otuz beş -kırk beş gün) ürün, iyileştirici etkinliğinin görülebilmesi için minimum 1 ay boyunca sürekli kullanılmalıdır.

Semptomlarda daha hızlı iyileşme sağlamak için tedavinin ilk iki-dört haftası boyunca alışımlı hızlı etki eden analjezik/antiinflamatuar ilaçların birlikte reçete edilmesi gerekli olabilir. Kontrollü klinik çalışmalar, 3-6 aylık tedavi döneminin önemli bir etkinliği olduğunu göstermiştir ki bu etki tedavinin kesilmesinden sonraki 2 ay boyunca sürmüştür.

#### Çocuklar için:

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

#### Yaşlılar için:

Önerilen dozda değişiklik yapılmasına gerek yoktur.

#### Böbrek yetmezliği olan hastalarda:

İlimli 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.

#### Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:

Orta ya da ılımlı hepatik yetmezliği olan sirozlu hastalarda farmakokinetik parametrelerde önemli bir sapma gözlenmemiştir ve bu nedenle bu hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Buna rağmen, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Diaserein kontrendikedir.

#### **Doz aşımı**

Doz aşımı durumunda şiddetli diyare görülebilir. Acil önlem olarak hidroelektrolitik balansı sağlanmalıdır.

#### **Özel saklama önlemleri**

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

#### **Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası:**

ARTRODAR® kapsüller, ısıyla formlandırılmış PVC blisterlerde ambalajlanmıştır, film kaplı alüminyum folyo içinde ısı-yalıtımlıdır.

Her blister 10 kapsül içerir. Her kutu 60 adet ARTRODAR® kapsül içerir.

#### **Ruhsat Sahibinin İsim ve Adresi:**

**BİO-GEN İlaç San. Tic. Ltd. Şti.,**

**Bosna-Hersek Caddesi, 33/2, 06510, Emek/Ankara**

**Ruhsat Tarih ve No:** 04.07.2008 – 125/11

#### **Üretim Yeri:**

MADAUS S.A.

Foc 68-82, 08038 Barcelona / İSPANYA

Reçete ile satılır.

**DOKTORA DANIŞMADAN KULLANMAYINIZ.**

Bu prospektüsün onay tarihi: 04.07.2008