

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dicloside (75 + 4) mg / 4 mL ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φύσιγγα 4 mL του ενέσιμου διαλύματος Dicloside περιέχει 75 mg νατριούχου δικλοφαινάκης και 4 mg θειοκολχικοσίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: βενζυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη.

Κάθε φύσιγγα των 4 mL του ενέσιμου διαλύματος Dicloside περιέχει 160 mg βενζυλικής αλκοόλης και 800 mg προπυλενογλυκόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Άχρωμο έως υποκίτρινο διαυγές διάλυμα με pH 7,5-7,9.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dicloside ενδείκνυται για τη θεραπεία της οξείας οσφυαλγίας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το προϊόν ενδείκνυται για βραχυχρόνια χρήση. **Το Dicloside δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πάνω από 2 ημέρες.**

Δοσολογία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη διάρκεια θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ως γενική σύσταση, η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται.

Γενικός πληθυσμός-Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι μία φύσιγγα εφάπαξ (δηλ. 75 mg νατριούχου δικλοφαινάκης και 4 mg θειοκολχικοσίδης) και **η μέγιστη ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 150 mg νατριούχου δικλοφαινάκης και 8 mg θειοκολχικοσίδης (δηλ. 2 φύσιγγες ανά ημέρα, με αναγκαία χρονική απόσταση τουλάχιστον 12 ωρών ανάμεσα στις 2 δόσεις 24ωρου)**. Η διάρκεια θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 2 ημέρες.

Πρέπει να αποφεύγονται οι δόσεις που υπερβαίνουν τη συνιστώμενη δόση ή η μακροχρόνια χρήση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ηλικιωμένους ασθενείς, ωστόσο συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τις μικρότερες δόσεις και η συνέχιση με τη μικρότερη αποτελεσματική δόση. Γενικά ενδείκνυται προσοχή για βασικούς ιατρικούς λόγους, ειδικά σε ευπαθείς ηλικιωμένους

ασθενείς ή σε αυτούς με χαμηλό σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
Η χρήση του Dicloside δεν συνιστάται γενικά σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Εάν απαιτείται, σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, αρρυθμιστη υπέρταση ή σοβαρούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου το Dicloside πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και μόνο σε δόσεις ≤ 100 mg δικλοφαινάκης την ημέρα, εάν η θεραπεία διαρκέσει περισσότερο (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η χρήση του Dicloside αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, επομένως δεν μπορούν να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις για την προσαρμογή της δόσης. Προσοχή συνιστάται στη χορήγηση Dicloside σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τις μικρότερες δόσεις και η συνέχιση με τη μικρότερη αποτελεσματική δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η χρήση του Dicloside αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, επομένως δεν μπορούν να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις για την προσαρμογή της δόσης. Προσοχή συνιστάται στη χορήγηση Dicloside σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τις μικρότερες δόσεις και η συνέχιση με τη μικρότερη αποτελεσματική δόση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αντενδείκνυται η χρήση του Dicloside σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το προϊόν χορηγείται ενδομυϊκά.

Κατά την ενδομυϊκή ένεση πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά οι ακόλουθες οδηγίες προκειμένου να αποφεύγονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο σημείο της ένεσης, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε μυϊκή αδυναμία, μυϊκή παράλυση, υπαισθησία και νέκρωση στο σημείο της ένεσης.

Μία φύσιγγα κάθε 12 ώρες (δηλ. 150 mg νατριούχου δικλοφαινάκης και 8 mg θειοκολχικοσίδης ανά ημέρα) ενδομυϊκά, με βαθιά ενδογλουτιαία ένεση στο άνω έξω τεταρτημόριο.

Εναλλακτικά, μία φύσιγγα (75 + 4) mg / 4 mL μπορεί να συνδυαστεί με άλλες μορφές δοσολογίας δικλοφαινάκης (δισκία ή υπόθετα) μέχρι τη μέγιστη ημερήσια δοσολογία των 150 mg και για τη θειοκολχικοσίδα μέχρι 8 mg την ημέρα.

Κάθε φύσιγγα είναι για μια μόνο χρήση. Το ενέσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα της φύσιγγας. Το περιεχόμενο που δεν χρησιμοποιείται θα πρέπει να απορρίπτεται.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργό πεπτικό έλκος, ενεργή γαστρεντερική αιμορραγία ή διάτρηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Ιστορικό πεπτικού έλκους, γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάτρησης, που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

- Ιστορικό υποτροπιάζοντος γαστρεντερικού έλκους/αιμορραγίας (δύο ή περισσότερα διακριτά επεισόδια αποδεδειγμένου έλκους ή αιμορραγίας) ή διάτρησης.
- Ασθενείς που λαμβάνουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα ΜΣΑΦ.
- Αιματολογικές νόσοι (π.χ. αιμοποιητικές διαταραχές, πορφυρία, αιμορραγική διάθεση).
- Οξείες ισχυρές αιμορραγίες.
- Αγγειοεγκεφαλική αιμορραγία.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).
- Εγκατεστημένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας II-IV κατά NYHA), ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσο ή/και νόσος των αγγείων του εγκεφάλου (βλ. παράγραφο 4.4).
- Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η δικλοφαινάκη αντενδείκνυται σε ασθενείς στους οποίους η χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει κρίσεις άσθματος, αγγειοοιδήματος, κνίδωσης ή οξείας ρινίτιδας (δηλ. επαγόμενες από ΜΣΑΦ διασταυρούμενες αντιδράσεις) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών.
- Ασθενείς με χαλαρή παράλυση, μυϊκή υποτονία.
- Καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.
- Κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη, ενώ λαμβάνουν το Dicloside και για ένα μήνα μετά την διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Άνδρες που δεν είναι πρόθυμοι να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης, ενώ λαμβάνουν το Dicloside και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι οδηγίες για την ενδομυϊκή ένεση πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά προκειμένου να αποφεύγονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο σημείο της ένεσης, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε μυϊκή αδυναμία, μυϊκή παράλυση, υπαισθησία, **embolia cutis medicamentosa (σύνδρομο Nicolau)** και νέκρωση στο σημείο της ένεσης.

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις λιποθυμίας αγγειοκινητικής αιτιολογίας και γι' αυτό ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται μετά από την ένεση (βλ. παράγραφο 4.8).
Το Dicloside δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πάνω από 2 ημέρες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας την κατώτατη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρή διάρκεια θεραπείας την αναγκαία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2, και κινδύνους από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό πιο κάτω).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Όπως συμβαίνει με άλλα ΜΣΑΦ, αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, μπορεί να παρατηρηθούν σε σπάνιες περιπτώσεις με τη χορήγηση δικλοφαινάκης χωρίς προηγούμενη έκθεση στο φάρμακο. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενδέχεται επίσης να εξελιχθούν σε σύνδρομο Κούνης, μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα συμπτώματα των εν λόγω αντιδράσεων μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στον θώρακα που σχετίζεται με αλλεργική αντίδραση στη δικλοφαινάκη.

Γαστρεντερικές επιδράσεις

Γαστρεντερική αιμορραγία, εξέλκωση ή διάτρηση, που μπορεί να είναι θανατηφόρες έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της δικλοφαινάκης και μπορεί να εμφανισθούν σε οποιαδήποτε στιγμή της θεραπείας με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων. Γενικά έχουν σοβαρότερες επιπτώσεις στους ηλικιωμένους. Αν εμφανισθεί γαστρεντερική αιμορραγία ή εξέλκωση σε ασθενείς που λαμβάνουν Dicloside, η χορήγησή του θα πρέπει να διακόπτεται.

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της δικλοφαινάκης, απαιτείται στενή ιατρική παρακολούθηση και ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται το Dicloside σε ασθενείς με συμπτώματα γαστρεντερικών διαταραχών ή με ιστορικό που υποδηλώνει γαστρικό ή εντερικό έλκος, αιμορραγία ή διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας είναι υψηλότερος με τις αυξημένες δόσεις ΜΣΑΦ και σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ειδικά εάν υπήρξε επιπλοκή με αιμορραγία ή διάτρηση. Οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από τα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση που μπορεί να είναι θανατηφόρες.

Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της δικλοφαινάκης, σχετίζονται ενδεχομένως με αυξημένο κίνδυνο διαρροής γαστρεντερικής αναστόμωσης. Σε περίπτωση χορήγησης δικλοφαινάκης μετά από γαστρεντερική επέμβαση, συνιστάται στενή ιατρική παρακολούθηση και ιδιαίτερη προσοχή.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος της τοξικότητας από το γαστρεντερικό σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ειδικά εάν εμπλέκεται αιμορραγία ή διάτρηση και σε ηλικιωμένους, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να διατηρείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

Θεραπεία συνδυασμού με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή μισοπροστόλη) θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν σε αυτούς τους ασθενείς και επίσης για τους ασθενείς στους οποίους απαιτείται ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων προϊόντων που πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο από το γαστρεντερικό.

Οι ασθενείς με ιστορικό τοξικότητας από το γαστρεντερικό, ειδικά οι ηλικιωμένοι πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα στο υπογάστριο (ειδικά αιμορραγία από το γαστρεντερικό). Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εξέλκωσης ή αιμορραγίας όπως τα συστηματικά κορτικοστεροειδή, τα αντιθρομβωτικά, οι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες ή οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Στενή παρακολούθηση και προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, λόγω του ότι η κατάσταση τους μπορεί να παροξυνθεί.

Δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (κάποιες από τις οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες), που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν πολύ σπάνια αναφερθεί με τη χρήση ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο στην αρχή της αγωγής. Το Dicloside θα πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, αλλοιώσεων του ρινικού βλεννογόνου ή άλλων σημείων υπερευαισθησίας.

Ηπατικές επιδράσεις

Στενή ιατρική παρακολούθηση απαιτείται όταν συνταγογραφείται Dicloside σε ασθενείς με επιβαρυνμένη ηπατική λειτουργία, λόγω του ότι η κατάστασή τους μπορεί να επιδεινωθεί.

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της δικλοφαινάκης, οι τιμές ενός ή περισσότερων ηπατικών ενζύμων μπορεί να αυξηθούν.

Χρειάζεται προσοχή όταν χρησιμοποιείται δικλοφαινάκη σε ασθενείς με πορφυρία, καθώς μπορεί να προκαλέσει κρίση.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής βλάβης με θειοκολχικοσίδη μετά την κυκλοφορία της. Σοβαρά περιστατικά (δηλ. κεραυνοβόλος ηπατίτιδα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλη. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να διακόπτουν τη θεραπεία και να επικοινωνούν με τον ιατρό τους εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιδράσεις στους νεφρούς

Η συχνή λήψη αναλγητικών μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη των νεφρών με κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς αν χρειαστεί θα πρέπει να ενημερώνονται αναλόγως.

Λόγω του ότι έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα που σχετίζεται με θεραπεία με ΜΣΑΦ, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με επιβάρυνση της καρδιακής ή νεφρικής λειτουργίας, ιστορικό υπέρτασης, ηλικιωμένους, ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με διουρητικά ή φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν σημαντικά τη νεφρική λειτουργία και σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν σοβαρά μειωμένο εξωκυτταρικό όγκο από οποιαδήποτε αιτία π.χ. πριν ή μετά από μια μείζονα χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.3). Ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται ως μέτρο προφύλαξης όταν χρησιμοποιείται η δικλοφαινάκη σε αυτές τις περιπτώσεις. Η διακοπή της θεραπείας συνήθως ακολουθείται από ανάνηψη στο στάδιο πριν τη θεραπευτική αγωγή.

Καρδιαγγειακές και αγγειοεγκεφαλικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες εμφάνισης κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων (π.χ. υπέρταση, υπερχοληστερόλαια, σακχαρώδη διαβήτης, κάπνισμα) θα πρέπει να χορηγείται η δικλοφαινάκη μετά από προσεκτική εκτίμηση. Επειδή οι καρδιαγγειακοί κίνδυνοι της δικλοφαινάκης ενδέχεται να αυξάνονται με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία πρέπει να επανεκτιμώνται περιοδικά.

Κλινική μελέτη και επιδημιολογικά στοιχεία επανειλημμένα υποδεικνύουν έναν αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) σε συσχέτιση με τη χρήση δικλοφαινάκης, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (150 mg ημερησίως) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με δικλοφαινάκη μετά από προσεκτική θεώρηση του θέματος.

Απαιτείται η σωστή παρακολούθηση και η παροχή συμβουλών σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε συνδυασμό με θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή σοβαρούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου το Dicloside πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή και μόνο σε δόσεις <100 mg την ημέρα εάν η θεραπεία διαρκέσει περισσότερο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για σημεία και συμπτώματα αρτηριοθρομβωτικών συμβαμάτων (π.χ. πόνος στο στήθος, δύσπνοια, αδυναμία, δυσκολία στην ομιλία), τα οποία μπορεί να συμβούν χωρίς προειδοποίηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να επισκεφτούν γιατρό άμεσα σε περίπτωση ενός τέτοιου περιστατικού.

Αιματολογικές επιδράσεις

Όπως και άλλα ΜΣΑΦ, η δικλοφαινάκη μπορεί προσωρινά να αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Ασθενείς με προβλήματα στην αιμόσταση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Πνευμονολογικές επιδράσεις (Προϋπάρχον άσθμα)

Σε ασθενείς με άσθμα, εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα, οίδημα του ρινικού βλεννογόνου (π.χ. ρινικοί πολύποδες), χρόνιες αναστρέψιμες πνευμονοπάθειες ή χρόνιες λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού (ειδικά εάν σχετίζονται με συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας), οι αντιδράσεις σε ΜΣΑΦ όπως παροξύνσεις του άσθματος (δυσανεξία στα αναλγητικά/άσθμα προκαλούμενο από αναλγητικά), οίδημα Quincke ή κνίδωση είναι πιο συχνές από ότι σε άλλους ασθενείς. Γι αυτόν τον λόγο απαιτείται ειδική προφύλαξη σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτό πρέπει να εφαρμόζεται επίσης και σε ασθενείς που είναι αλλεργικοί σε άλλες ουσίες π.χ. με δερματικές αντιδράσεις, κνησμό ή κνίδωση.

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν η δικλοφαινάκη χορηγείται παρεντερικά σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα διότι τα συμπτώματα μπορεί να επιδεινωθούν.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση δικλοφενάκης έχουν αναφερθεί αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης στο σημείο της ένεσης και της embolia cutis medicamentosa, γνωστής επίσης ως σύνδρομο Nicolau (ιδίως μετά από ακούσια υποδόρια χορήγηση). Η ενδομυϊκή ένεση της δικλοφενάκης πρέπει να γίνεται με κατάλληλη βελόνα και τεχνική (βλ. παράγραφο 4.2 και 6.6).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Ιδιαίτερα συνιστάται η χρήση της κατώτατης αποτελεσματικής δόσης σε ηλικιωμένους που είναι εξασθενημένοι ή χαμηλού σωματικού βάρους.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα ΜΣΑΦ

Η ταυτόχρονη χρήση της δικλοφαινάκης με συστηματικά ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2, θα πρέπει να αποφεύγεται, λόγω της πιθανότητας επιπρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συγκάλυψη συμπτωμάτων λοίμωξης

Η δικλοφαινάκη, όπως και άλλα ΜΣΑΦ, μπορεί να συγκαλύψει τα σημεία και τα συμπτώματα λοιμώξεων.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE) και νόσος του συνδετικού ιστού

Σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και μικτή νόσο του συνδετικού ιστού είναι δυνατό να αυξηθεί ο κίνδυνος άσηπτης μηνιγγίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιληψία/επιληπτικές κρίσεις

Η θειοκολχικοσίδη μπορεί να προδιαθέτει στην εμφάνιση σπασμών, ειδικότερα σε ασθενείς με επιληψία ή σε εκείνους που μπορεί να παρουσιάσουν επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Ανευπλοειδία

Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι ένας από τους μεταβολίτες της θειοκολχικοσίδης (ο SL59.0955) προκάλεσε ανευπλοειδία (δηλ. άνισο αριθμό χρωμοσωμάτων σε διαιρούμενα κύτταρα) σε συγκεντρώσεις κοντά στην ανθρώπινη έκθεση, που παρατηρήθηκαν σε από του στόματος δόσεις των 8 mg δις ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.3). Η ανευπλοειδία θεωρείται παράγοντας κινδύνου για τερατογένεση, τοξικότητα στο έμβryo/κύημα, αυτόματη αποβολή, διαταραχή της γονιμότητας του αρρενος και δυνητικό παράγοντα κινδύνου για καρκίνο. Ως προληπτικό μέτρο, η χρήση του προϊόντος σε δόσεις που υπερβαίνουν τη συνιστώμενη δόση ή η μακροχρόνια χρήση θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς (γυναίκες και άνδρες) θα πρέπει να ενημερώνονται προσεκτικά σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο μίας πιθανής κύησης και για τα αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης που θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το ενέσιμο διάλυμα Dicloside περιέχει βενζυλική αλκοόλη, η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Μεγάλοι όγκοι βενζυλικής αλκοόλης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και μόνο όταν είναι απαραίτητο, ειδικά σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω κινδύνου συσσώρευσης και τοξικότητας (μεταβολική οξέωση).

Περιέχει επίσης λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανόν να εμφανίσει συνεργική δράση αν χορηγηθεί μαζί με άλλα μυοχαλαρωτικά ή κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, λόγω της περιεχόμενης θειοκολχικοσίδης.

Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις περιλαμβάνουν αυτές που έχουν παρατηρηθεί με ενέσιμο διάλυμα, γαστροανθεκτικά δισκία, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, υπόθετα και/ή άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές δικλοφαινάκης.

Ισχυροί αναστολείς του CYP2C9: Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφούνται ταυτόχρονα η δικλοφαινάκη με ισχυρούς αναστολείς CYP2C9 (όπως η βορικοναζόλη και η σουλφινουραζόνη). Αυτό θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση στις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και την έκθεση στη δικλοφαινάκη εξαιτίας της αναστολής του μεταβολισμού της.

Επαγωγείς του CYP2C9: Συνιστάται προσοχή όταν η δικλοφαινάκη χορηγείται ταυτόχρονα με επαγωγείς του CYP2C9 (όπως η ριφαμπικίνη), καθώς αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει σημαντική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα και σε έκθεση στη δικλοφαινάκη.

Λίθιο / Διγοξίνη / Φαινοτοΐνη: Εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα, η δικλοφαινάκη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του λιθίου /της διγοξίνης / της φαινοτοΐνης στο πλάσμα. Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου / διγοξίνης / φαινοτοΐνης στον ορό.

Διουρητικά και αντιυπερτασικοί παράγοντες: Όπως και άλλα ΜΣΑΦ, η ταυτόχρονη χρήση της δικλοφαινάκης με διουρητικά ή αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ. β-αποκλειστές, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (α-MEA) μπορεί να προκαλέσει μείωση στην αντιυπερτασική τους δράση. Για τον λόγο αυτό, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή και οι ασθενείς, ειδικά οι ηλικιωμένοι, πρέπει να ελέγχουν τακτικά την αρτηριακή τους πίεση. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και προσοχή θα πρέπει να δίδεται στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχωρηγούμενης αγωγής και περιοδικά κατόπιν, ειδικά για τα διουρητικά και τους α-MEA λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφροτοξικότητας.

Κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους: Η δικλοφαινάκη, όπως και άλλα ΜΣΑΦ, μπορεί να αυξήσουν τη νεφροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης και του τακρόλιμους λόγω της δράσης στις προσταγλανδίνες των νεφρών. Γι' αυτόν τον λόγο πρέπει να χορηγείται σε δόσεις χαμηλότερες από αυτές που θα χρησιμοποιούνταν σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους.

Φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία: Η ταυτόχρονη θεραπεία με δικλοφαινάκη και καλιοσυντηρητικά διουρητικά, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους ή τριμεθοπρίμη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα καλίου τα οποία θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά.

Αντιβακτηριακά τύπου κινολόνης: Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές σπασμών που μπορεί να οφείλονται σε ταυτόχρονη χρήση κινολόνων και ΜΣΑΦ.

Άλλα ΜΣΑΦ και κορτικοστεροειδή: Ταυτόχρονη χορήγηση της δικλοφαινάκης με άλλα συστηματικά ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσει την συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες: Προσοχή συνιστάται, επειδή η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4). Μολονότι οι κλινικές έρευνες δεν φαίνεται να υποδεικνύουν ότι η δικλοφαινάκη επηρεάζει τη δράση των αντιπηκτικών, υπάρχουν αναφορές αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δικλοφαινάκη και αντιπηκτικά. Ως εκ τούτου, συνιστάται στενή παρακολούθηση των ασθενών αυτών.

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης: Ταυτόχρονη χορήγηση συστηματικών ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της δικλοφαινάκης, και εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδιαβητικά: Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η δικλοφαινάκη μπορεί να χορηγηθεί μαζί με από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες χωρίς να επηρεάζει τα κλινικά αποτελέσματα τους. Εντούτοις, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές τόσο υπογλυκαιμικών όσο και υπεργλυκαιμικών επιδράσεων που κατέστησαν αναγκαίες αλλαγές στη δοσολογία των αντιδιαβητικών παραγόντων κατά τη διάρκεια αγωγής με δικλοφαινάκη. Γι' αυτόν τον λόγο συνιστάται έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα ως μέτρο προφύλαξης κατά τη διάρκεια της συγχωρηγούμενης αγωγής.

Μεθοτρεξάτη: Η δικλοφαινάκη μπορεί να παρεμποδίσει τη σωληνιακή κάθαρση της μεθοτρεξάτης αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τα επίπεδά της. Συνιστάται προσοχή όταν τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της δικλοφαινάκης, χορηγούνται σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 24 ωρών πριν ή μετά την αγωγή με μεθοτρεξάτη επειδή οι συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στο αίμα μπορεί να αυξηθούν και να αυξηθεί η τοξικότητα της ουσίας. Η εν λόγω αλληλεπίδραση προκύπτει κατά τη συσσώρευση μεθοτρεξάτης, ως αποτέλεσμα της διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας παρουσία των ΜΣΑΦ.

Κολεστιπόλη και χολεστυραμίνη: Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να προκαλέσουν καθυστέρηση ή μείωση στην απορρόφηση της δικλοφαινάκης. Για το λόγο αυτό συνιστάται η χορήγηση δικλοφαινάκης το λιγότερο μια ώρα πριν ή 4 έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση κολεστιπόλης ή χολεστυραμίνης.

Καρδιακές γλυκοσίδες: Συγχορήγηση καρδιακών γλυκοσιδών και ΜΣΑΦ είναι δυνατόν να επιδεινώσει προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, να μειώσει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και να αυξήσει τα επίπεδα των καρδιακών γλυκοσιδών στο πλάσμα.

Μιφεπριστόνη: Τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για χρονικό διάστημα 8-12 ημερών μετά τη χορήγηση μιφεπριστόνης καθώς είναι δυνατόν να μειώσουν τη δράση της.

Προβενεσίδη: Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προβενεσίδη μπορούν να καθυστερήσουν την αποβολή της δικλοφαινάκης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δικλοφαινάκη

Η αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη ή/και την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής, καρδιακών δυσπλασιών και γαστροσχιστίας μετά τη χρήση αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών στην αρχή της εγκυμοσύνης. Ο απόλυτος κίνδυνος καρδιακών δυσπλασιών αυξήθηκε από λιγότερο από 1% σε περίπου 1,5%. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνει με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ζώα, η χορήγηση αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών έχει ως αποτέλεσμα την προ- και μετα-εμφυτευτική απώλεια και τον εμβρυϊκό θάνατο. Επιπρόσθετα, αυξημένη επίπτωση διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών έχει αναφερθεί σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε αναστολέας της σύνθεσης προσταγλανδινών κατά την οργανογενετική περίοδο. Κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η δικλοφαινάκη δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Από την 20ή εβδομάδα της εγκυμοσύνης και μετά, η χρήση της δικλοφαινάκης μπορεί να προκαλέσει ολιγοϋδράμνιο που οφείλεται σε νεφρική δυσλειτουργία του εμβρύου. Αυτό μπορεί να εμφανιστεί λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμο μετά τη διακοπή της.

Αν η δικλοφαινάκη χρησιμοποιείται από γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει ή κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η δόση πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η χρονική διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη. **Η προγεννητική παρακολούθηση για ολιγοϋδράμνιο θα πρέπει να εξετάζεται μετά την έκθεση στη δικλοφαινάκη για αρκετές ημέρες από την 20ή εβδομάδα κύησης και μετά. Η δικλοφαινάκη θα πρέπει να διακοπεί, αν διαπιστωθεί ολιγοϋδράμνιο.**

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών ενδέχεται να εκθέσουν το έμβρυο σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)·
- νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραπάνω)·
- τη μητέρα και το νεογνό, κατά το τέλος της κύησης, σε:
- πιθανή παράταση του χρόνου πήξης, μια αντι-συσσωρευτική δράση που μπορεί να παρουσιαστεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις·
- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας, με αποτέλεσμα καθυστέρηση ή παράταση του τοκετού.

Συνεπώς, η δικλοφαινάκη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Θειοκολχικοσίδη

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της θειοκολχικοσίδης σε έγκυες γυναίκες. Ως εκ τούτου, οι δυνητικοί κίνδυνοι για το έμβρυο και το κύημα είναι άγνωστοι.

Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Λόγω της περιεχόμενης θειοκολχικοσίδης, η χρήση του Dicloside αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Η δικλοφαινάκη (όπως ισχύει και με άλλα ΜΣΑΦ) και η θειοκολχικοσίδη περνούν στο μητρικό γάλα. Γι' αυτόν τον λόγο, το Dicloside αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ώστε να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες δράσεις στο νεογνό (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δικλοφαινάκη

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η χρήση της δικλοφαινάκης μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα του θήλεος και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν δυσκολίες σύλληψης ή που ελέγχονται για υπογονιμότητα, η διακοπή της δικλοφαινάκης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Θειοκολχικοσίδη

Σε μία μελέτη γονιμότητας που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της γονιμότητας σε δόσεις έως και 12 mg/kg, δηλ. σε δόσεις που δεν προκαλούν κλινική επίδραση. Η θειοκολχικοσίδη και οι μεταβολίτες της ασκούν ανευπλοειδογόνο δράση σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης, γεγονός που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διαταραχή της γονιμότητας στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Το Dicloside αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και σε άνδρες που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του ανευπλοειδογόνου δυναμικού της θειοκολχικοσίδης και των μεταβολιτών της, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης ενώ λαμβάνουν θειοκολχικοσίδη και για 1 μήνα έπειτα από την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι άνδρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και να μην αποκτούν παιδί ενώ λαμβάνουν θειοκολχικοσίδη και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχές της οράσεως, ίλιγγο, ζάλη, υπνηλία και άλλες διαταραχές από το ΚΝΣ, ενώ λαμβάνουν το Dicloside δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες αυθόρμητες αναφορές ή βιβλιογραφικές αναφορές κατατάσσονται σύμφωνα με τη συνθήκη οργανικού συστήματος MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην παρακάτω συνθήκη (CIOMS III): πολύ συχνές (>1/10), συχνές ($\geq 1/100$ έως < 1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως < 1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστής συχνότητας: (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ σπάνιες:	Απόστημα στη θέση ένεσης

Μη γνωστής συχνότητας:	Νέκρωση στο σημείο της ένεσης
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες:	Θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία, αναιμία (συμπεριλαμβανομένης αιμολυτικής και απλαστικής αναιμίας), ακοκκιοκυτταραιμία.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες:	Υπερευαισθησία, αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων υπότασης και συγκοπής), κνίδωση
Πολύ σπάνιες:	Αγγειοοίδημα (συμπεριλαμβανομένου οιδήματος του προσώπου)
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ σπάνιες:	Αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, αϋπνία, εφιάλτες, ευερεθιστότητα, ψυχωσική διαταραχή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία
Πολύ σπάνιες:	Παραίσθησία, επηρεασμένη μνήμη, σπασμοί, ανησυχία, τρόμος, άσηπτη μηνιγγίτιδα, δυσγευσία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Μη γνωστής συχνότητας:	Σύγχυση, ψευδαισθήσεις, διαταραχές αίσθησης, αίσθημα κακουχίας, λιποθυμία αγγειοκινητικής αιτιολογίας που συνήθως παρουσιάζεται τα επόμενα λεπτά από την ενδομυϊκή ένεση (βλ. παράγραφο 4.4)
Οφθαλμικές διαταραχές	
Πολύ σπάνιες:	Οπτική διαταραχή, θολή όραση, διπλωπία
Μη γνωστής συχνότητας:	Οπτική νευρίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Ίλιγγος
Πολύ σπάνιες:	Εμβοές, προσωρινές διαταραχές της ακοής
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές*	Αίσθημα παλμών, πόνος στο στήθος, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου
Μη γνωστής συχνότητας:	Σύνδρομο Κούνης
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση, υπόταση, αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Σπάνιες:	Άσθμα (συμπεριλαμβανομένης δύσπνοιας)
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές:	Ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, γαστραλγία, μετεωρισμός, μειωμένη όρεξη
Σπάνιες:	Γαστρίτιδα, αιμορραγία από το γαστρεντερικό, αιματέμεση, αιμορραγική διάρροια, μέλαινα κένωση, γαστρεντερικό έλκος (με ή χωρίς αιμορραγία ή διάτρηση)
Πολύ σπάνιες:	Κολίτιδα, (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγικής κολίτιδας και παροξυσμού της ελκώδους κολίτιδας ή της νόσου του Crohn), δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, οισοφαγική διαταραχή, διαφραγματική εντερική νόσος, παγκρεατίτιδα
Μη γνωστής συχνότητας:	Ισχαιμική κολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Αύξηση τρανσαμινασών
Σπάνιες:	Ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατική διαταραχή
Πολύ σπάνιες:	Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, ηπατική νέκρωση, ηπατική ανεπάρκεια
Μη γνωστής συχνότητας:	Κυτταρολυτική και χολοστατική ηπατίτιδα, επαγόμενη από

	φάρμακο ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.4).
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Εξάνθημα
Όχι συχνές:	Αλλεργικές αντιδράσεις του δέρματος, κνησμός
Σπάνιες:	Κνίδωση
Πολύ σπάνιες:	Πομφολυγώδης δερματίτιδα, έκζεμα, ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell's), αποφολιδωτική δερματίτιδα, αλωπεκία, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, πορφυρία, πορφυρία Henoch-Schönlein.
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Πολύ σπάνιες:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιματουρία, πρωτεϊνουρία, νεφρωσικό σύνδρομο, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, νέκρωση νεφρικών θηλών
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές:	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης, πόνος στο σημείο της ένεσης, σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης
Σπάνιες:	Οίδημα
Μη γνωστές:	Embolia cutis medicamentosa (σύνδρομο Nicolau)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Πολύ σπάνιες:	Στυτική δυσλειτουργία

*Η συχνότητα αυτή αντανακλά δεδομένα από μακροχρόνια θεραπεία με υψηλή δόση (150 mg/ημέρα).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αρτηριοθρομβωτικά συμβάματα

Κλινική μελέτη και επιδημιολογικά στοιχεία επανειλημμένα υποδεικνύουν έναν αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών περιστατικών (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε συσχέτιση με τη χρήση δικλοφαινάκης, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (150 mg ημερησίως) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει ειδική κλινική εικόνα οφειλόμενη σε υπερβολική λήψη δικλοφαινάκης ή θειοκολχικοσίδης. Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως έμετο, αιμορραγία από το γαστρεντερικό, διάρροια, ζάλη, εμβοές ή σπασμούς. Σε περίπτωση σημαντικής δηλητηρίασης από το φάρμακο, οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και ηπατική βλάβη είναι πιθανές.

Θεραπευτικά μέτρα

Η διαχείριση της οξείας δηλητηρίασης αποτελείται κυρίως από ιατρική παρακολούθηση, υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική αγωγή που πρέπει να δίνονται σε επιπλοκές όπως η υπόταση, ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, σπασμοί, γαστρεντερικές διαταραχές και καταστολή του αναπνευστικού.

Ειδικά μέτρα, όπως η εξαναγκασμένη διούρηση, η αιμοδιύλιση και η αιμοδιήθηση, είναι πιθανόν χωρίς αποτέλεσμα στην απομάκρυνση ΜΣΑΦ, λόγω της υψηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης και του εκτεταμένου μεταβολισμού.

Οι συχνοί ή παρατεταμένοι σπασμοί δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση διαζεπάμης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μυοχαλαρωτικά- συνδυασμοί θειοκολχικοσίδης.
Κωδικός ATC: M03BX55.

Μηχανισμός δράσης

Η δικλοφαινάκη είναι μία μη στεροειδής δραστική ουσία, παράγωγο του φαινυλοξικού οξέος, με έντονες αντιρρευματικές, αντιφλεγμονώδεις και αναλγητικές ιδιότητες. Η παρεμπόδιση της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών η οποία έχει αποδειχθεί σε πειράματα θεωρείται θεμελιώδης για τον μηχανισμό δράσης της. Οι προσταγλανδίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση φλεγμονής και πόνου.

Η θειοκολχικοσίδα είναι ένα ημισυνθετικό θειοπαράγωγο της κολχικοσίδης, μιας φυσικής γλυκοσίδης που υπάρχει στο φυτό *Colchicum autumnale* (“meadow-saffron”), με μυοχαλαρωτική δράση, αλλά χωρίς δράση ανάλογη του κουραρίου.

Φαίνεται ότι η θειοκολχικοσίδα έχει δράση εκλεκτικά ανταγωνιστική των GABA και γλυκινεργικών υποδοχέων και έτσι μπορεί να εξηγηθεί η δράση της στις αντανάκλαστικές, ρευματικές και τραυματικές μυϊκές συσπάσεις και σε σπαστικές καταστάσεις κεντρικής προέλευσης. Η θειοκολχικοσίδα δεν επιδρά στην εκούσια κινητικότητα και δεν επιδρά στους μυς του αναπνευστικού συστήματος. Δεν έχει καμιά επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δικλοφαινάκη

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση 75 mg δικλοφαινάκης με ενδομυϊκή ένεση, η απορρόφηση αρχίζει αμέσως και μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 2.5 µg/mL (8 µmol/L) επιτυγχάνονται μετά από 20 περίπου λεπτά. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται ταχέως μετά την επίτευξη των μέγιστων επιπέδων μετά από ενδομυϊκή ένεση.

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) μετά από ενδομυϊκή χορήγηση είναι περίπου διπλάσια σε μέγεθος από αυτή που ακολουθεί από του στόματος ή του ορθού χορήγηση, διότι περίπου η μισή δραστική ουσία μεταβολίζεται κατά την πρώτη διέλευση από το ήπαρ (φαινόμενο πρώτης διόδου) όταν χορηγείται από το στόμα ή το ορθό.

Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά δεν μεταβάλλεται μετά από επανειλημμένη χορήγηση. Δεν παρατηρείται συσσώρευση αν τηρηθούν τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων.

Κατανομή

Το 99.7% της δικλοφαινάκης δεσμεύεται σε πρωτεΐνες του ορού κυρίως στη λευκωματίνη. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής υπολογίζεται σε 0.12 έως 0.17 L/kg.

Η δικλοφαινάκη ανιχνεύθηκε σε χαμηλή συγκέντρωση (100 ng/mL) σε μητρικό γάλα σε μια θηλάζουσα μητέρα. Η εκτιμώμενη ποσότητα που λαμβάνεται από ένα βρέφος που καταναλώνει μητρικό γάλα είναι ισοδύναμη σε δόση των 0.03 mg/κιλό/ημέρα.

Βιομετασχηματισμός

Ο βιομετασχηματισμός της δικλοφαινάκης γίνεται εν μέρει με γλυκουρονιδίωση του ακέрайου μορίου αλλά κυρίως με μονή ή πολλαπλή υδροξυλίωση και μεθοξυλίωση, που έχει ως αποτέλεσμα αρκετούς φαινολικούς μεταβολίτες (3'-υδροξυ-, 4'-υδροξυ-, 5-υδροξυ-, 4',5-διυδροξυ-, και 3'-υδροξυ-4'-μεθοξυ-δικλοφαινάκη), οι περισσότεροι από τους οποίους υπόκεινται σε σύζευξη με γλυκουρονίδια. Δύο από αυτούς τους φαινολικούς μεταβολίτες είναι βιολογικά δραστικοί αλλά σε πολύ μικρότερη έκταση από τη δικλοφαινάκη.

Αποβολή

Η συνολική συστηματική κάθαρση της δικλοφαινάκης από το πλάσμα είναι 263 ± 56 mL/min (μέση τιμή $\pm$ SD). Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι 1 έως 2 ώρες. Τέσσερις από τους μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένων και των δύο ενεργών, έχουν επίσης σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα, από 1 έως 3 ώρες. Ένας μεταβολίτης, η 3'-υδροξυ-4'-μεθοξυ-δικλοφαινάκη, έχει πολύ μακρύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, αλλά είναι ανενεργός.

Περίπου το 60% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως συζευγμένο γλυκουρονίδιο του ακέραιου μορίου και ως μεταβολίτες, οι περισσότεροι από τους οποίους μετατρέπονται επίσης σε συζευγμένα γλυκουρονίδια. Λιγότερο από 1% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Το υπόλοιπο της δόσης απεκκρίνεται ως μεταβολίτες μέσω της χολής στα κόπρανα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η απορροφούμενη ποσότητα είναι γραμμικά σχετιζόμενη με το μέγεθος της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν παρατηρηθεί εξαρτώμενες από την ηλικία διαφορές στην απορρόφηση, τον βιομετασχηματισμό ή την αποβολή του φαρμάκου. Εντούτοις σε μερικούς ηλικιωμένους ασθενείς μία 15λεπτη ενδοφλέβια έγχυση είχε ως αποτέλεσμα 50% υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από τις αναμενόμενες από τα δεδομένα σε νέους υγιείς εθελοντές.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς που υποφέρουν από νεφρική ανεπάρκεια η εφαρμογή του συνήθους δοσολογικού σχήματος δεν συνεπάγεται συσσώρευση της δραστικής ουσίας από την κινητική μιας δόσης. Σε κάθαρση κρεατινίνης ίση ή μικρότερη από 10 mL/min, τα υπολογιζόμενα επίπεδα πλάσματος των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 4 φορές υψηλότερα από αυτά των υγιών ατόμων. Οι μεταβολίτες τελικά απεκκρίθηκαν μέσω της χολής.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η κινητική και ο βιομετασχηματισμός της δικλοφαινάκης είναι ο ίδιος με αυτόν των ασθενών χωρίς ηπατική νόσο.

Θειοκολχικοσίδη

Απορρόφηση

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της θειοκολχικοσίδης εμφανίζονται σε 30 λεπτά και φθάνουν τις τιμές των 113 ng/mL έπειτα από δόση 4 mg και των 175 ng/mL έπειτα από δόση 8 mg. Οι ανάλογες τιμές της AUC είναι 283 και 417 ng^xh/mL, αντίστοιχα.

Ο φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης SL18.0740 παρατηρείται επίσης, σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις με C_{max} της τάξεως των 11.7 ng/mL, 5 ώρες μετά τη δόση και AUC 83 ng^xh/mL.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον ανενεργό μεταβολίτη SL59.0955.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της θειοκολχικοσίδης υπολογίζεται σε περίπου 42.7 L μετά από ενδομυϊκή χορήγηση 8 mg. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους δύο μεταβολίτες.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η θειοκολχικοσίδη μεταβολίζεται αρχικά στον άγλυκο μεταβολίτη 3-δεμεθυλο-θειοκολχικίνη ή SL59.0955. Το στάδιο αυτό λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω μεταβολισμού στο έντερο, γεγονός που εξηγεί την απουσία αμετάβλητης θειοκολχικοσίδης στη συστηματική κυκλοφορία μέσω αυτής της οδού χορήγησης.

Εν συνεχεία πραγματοποιείται γλυκουρονική σύζευξη του SL59.0955 σε SL18.0740 που έχει ισοδύναμη φαρμακολογική δράση με τη θειοκολχικοσίδη και, ως εκ τούτου, υποστηρίζει τη φαρμακολογική δράση μετά την από του στόματος χορήγηση της θειοκολχικοσίδης. Ο SL59.0955 επίσης απομεθυλώνεται σε διδεμεθυλο-κολχικίνη.

Αποβολή

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, ο φαινομενικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της θειοκολχικοσίδης είναι 1.5 ώρες και η κάθαρση στο πλάσμα 19.2 L/h.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δικλοφαινάκη

Προκλινικά δεδομένα από μελέτες οξείας και επαναλαμβανόμενης τοξικότητας, όπως και από μελέτες γονιδιατοξικότητας, μεταλλαξιογονικότητας και καρκινογονικότητας δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους στις προτεινόμενες θεραπευτικές δόσεις. Στις καθιερωμένες προκλινικές μελέτες σε ζώα, δεν υπήρξαν στοιχεία τερατογόνου δυναμικού στον ποντικό, τον αρουραίο ή το κουνέλι.

Η δικλοφαινάκη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των γονέων στον αρουραίο. Εκτός από μικρές επιδράσεις στα έμβρυα σε μητρικά τοξικές δόσεις, η προγεννητική, περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη του απογόνου δεν επηρεάστηκε.

Η χορήγηση ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένης της δικλοφαινάκης) παρεμπόδισε την ωορρηξία στο κουνέλι και την εμφύτευση και τη δημιουργία του πλακούντα στον αρουραίο και οδήγησε σε πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου σε κυοφορούντες αρουραίους. Μητρικά τοξικές δόσεις δικλοφαινάκης σχετίστηκαν με δυστοκία, παρατεταμένη κύηση, μειωμένη εμβρυική επιβίωση και καθυστέρηση στην ενδομήτρια ανάπτυξη σε αρουραίους. Οι μικρές επιδράσεις της δικλοφαινάκης στις παραμέτρους της αναπαραγωγής και του τοκετού όπως και η σύγκλειση του αρτηριακού πόρου στη μήτρα είναι φαρμακολογικές συνέπειες της τάξης των αναστολέων της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Θειοκολχικοσίδα

Το προφίλ της θειοκολχικοσίδης έχει αξιολογηθεί *in vitro* και *in vivo* μετά από παρεντερική και από του στόματος χορήγηση.

Η θειοκολχικοσίδα ήταν καλά ανεκτή μετά από χορήγηση από το στόμα για περιόδους έως και 6 μηνών τόσο σε αρουραίους όσο και σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων μικρότερων ή ίσων των 2 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και μικρότερων ή ίσων των 2.5 mg/kg/ημέρα σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα, καθώς και μέσω της ενδομυϊκής οδού σε πρωτεύοντα σε επαναλαμβανόμενες δόσεις έως και 0.5 mg/kg/ημέρα για διάστημα 4 εβδομάδων.

Σε υψηλές δόσεις, η θειοκολχικοσίδα προκάλεσε έμεση σε σκύλους, διάρροια σε αρουραίους και σπασμούς σε τρωκτικά και μη τρωκτικά μετά από οξεία χορήγηση δια της στοματικής οδού.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θειοκολχικοσίδα προκάλεσε γαστρεντερικές διαταραχές (εντερίτιδα, έμεση) δια της στοματικής οδού και έμεση δια της ενδομυϊκής οδού.

Η θειοκολχικοσίδα καθαυτή δεν επήγαγε γονιδιακή μετάλλαξη σε βακτήρια (δοκιμασία Ames), χρωμοσωμική βλάβη *in vitro* (δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) και χρωμοσωμική βλάβη *in vivo* (ενδοπεριτοναϊκώς χορηγούμενη μικροπυρηνική δοκιμασία *in vivo* σε μυελό των οστών σε ποντικούς).

Ο κύριος, συζευγμένος με γλυκουρονικό οξύ μεταβολίτης SL18.0740 δεν επήγαγε γονιδιακή μετάλλαξη σε βακτήρια (δοκιμασία Ames) αλλά επήγαγε χρωμοσωμική βλάβη *in vitro* (μικροπυρηνική δοκιμασία *in vitro* σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) και χρωμοσωμική βλάβη *in vivo* (από του στόματος χορηγούμενη μικροπυρηνική δοκιμασία *in vivo* σε μυελό των οστών σε ποντικούς). Οι μικροπυρήνες προέκυψαν κυρίως από χρωμοσωμική απώλεια (μικροπυρήνες θετικοί για κεντρομερίδιο μετά από χρώση κεντρομεριδίου FISH), γεγονός που υποδηλώνει ανευπλοειδογόνες ιδιότητες. Η ανευπλοειδογόνος δράση του SL18.0740 παρατηρήθηκε σε συγκεντρώσεις στη δοκιμασία *in vitro* και σε εκθέσεις AUC στο πλάσμα στη δοκιμασία *in vivo* μεγαλύτερες (πάνω από 10 φορές με βάση την AUC) από εκείνες που έχουν παρατηρηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα σε θεραπευτικές δόσεις.

Ο άγλυκος μεταβολίτης (3-δεμεθυλο-θειοκολχικίνη, SL59.0955) που σχηματίζεται κυρίως μετά από χορήγηση από το στόμα, επήγαγε χρωμοσωμική βλάβη *in vitro* (μικροπυρηνική δοκιμασία *in vitro* σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) και χρωμοσωμική βλάβη *in vivo* (από του στόματος χορηγούμενη μικροπυρηνική δοκιμασία *in vivo* σε μυελό των οστών σε ποντικούς). Οι μικροπυρήνες προέκυψαν κυρίως από χρωμοσωμική απώλεια (μικροπυρήνες θετικοί για κεντρομερίδιο μετά από χρώση κεντρομεριδίου FISH ή CREST), γεγονός που υποδηλώνει ανευπλοειδογόνες ιδιότητες. Η ανευπλοειδογόνος δράση του SL59.0955 παρατηρήθηκε σε συγκεντρώσεις στη δοκιμασία *in vitro* και σε εκθέσεις στη δοκιμασία *in vivo* κοντά σε εκείνες που έχουν παρατηρηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα στις θεραπευτικές δόσεις των από του στόματος χορηγούμενων 8 mg δις ημερησίως. Η ανευπλοειδογόνος επίδραση στα διαιρούμενα κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε ανευπλοειδή κύτταρα. Η ανευπλοειδία είναι μία μεταβολή στον αριθμό των χρωμοσωμάτων και απώλεια της ετεροζυγωτίας, η οποία αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για τερατογένεση, εμβρυοτοξικότητα/αυτόματη αποβολή, διαταραχή της γονιμότητας του άρρενος όταν επιδρά στα γεννητικά κύτταρα και δυνητικός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο όταν επιδρά στα σωματικά κύτταρα. Η παρουσία του άγλυκου μεταβολίτη (3-δεμεθυλο-θειοκολχικίνη, SL59.0955) μετά από ενδομυϊκή χορήγηση δεν έχει αξιολογηθεί ποτέ, επομένως ο σχηματισμός του, όταν χρησιμοποιείται αυτή η οδός χορήγησης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Στους αρουραίους, μία από του στόματος δόση θειοκολχικοσίδης των 12 mg/kg/ημέρα προκάλεσε μείζονες δυσπλασίες μαζί με εμβρυοτοξικότητα (καθυστερήση της ανάπτυξης, θάνατο του εμβρύου, διαταραχή του ποσοστού κατανομής του φύλου). Η δόση που δεν προκάλεσε τοξική επίδραση ήταν 3 mg/kg/ημέρα.

Σε κουνέλια, η θειοκολχικοσίδη επέδειξε μητρική τοξικότητα ξεκινώντας από τα 24 mg/kg/ημέρα. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί ήσσονος σημασίας ανωμαλίες (υπεράριθμα πλευρά, καθυστερημένη οστεοποίηση).

Σε μία μελέτη γονιμότητας που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της γονιμότητας σε δόσεις έως και 12 mg/kg/ημέρα, δηλ. σε δόσεις που δεν προκαλούν κλινική επίδραση. Η θειοκολχικοσίδη και οι μεταβολίτες της ασκούν ανευπλοειδογόνο δράση σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης, γεγονός που αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για διαταραχή της γονιμότητας στον άνθρωπο.

Η καρκινογόνος δυνατότητα δεν αξιολογήθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προπυλενογλυκόλη
Βενζυλική αλκοόλη
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Ύδωρ για ενέσιμα
Υδροξείδιο του νατρίου (μέχρι pH 7,5-7,9)

6.2 Ασυμβατότητες

Κατά κανόνα το ενέσιμο διάλυμα δικλοφαινάκης και θειοκολχικοσίδης δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα ενέσιμα διαλύματα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τις φύσιγγες στο εξωτερικό κουτί, ώστε να προστατεύονται από το φως.
Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε σε θέση που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινη, σκουρόχρωμη φύσιγγα (type I, Ph.Eur).

Κουτί που περιέχει 4 φύσιγγες των 4 mL.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φύσιγγα είναι για μια μόνον χρήση.

Το ενέσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα της φύσιγγας.

Το περιεχόμενο που δεν χρησιμοποιείται θα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

WIN MEDICA A.E.

Αγησιλάου 6-8

15123 Μαρούσι

Τηλ.: 210 7488821

E-mail: info@winmedica.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

93028 / 26-09-2022

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26-09-2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02/2025