

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
KOZETİN COMBO jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:

Nimesulid	0.5 g
Tiyokolşikosid	0.125 g

Yardımcı maddeler:

Dimetil sülfoksit	3.0 g
Metil paraben	0.1 g
Propil paraben	0.02 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel
Açık sarı renkli, homojen opak jel

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KOZETİN COMBO, osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrıda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde; hastalıklı bölgeye ve çevresine günde 3-4 defa uygulanır. Doz, tedavi edilecek bölgenin genişliği ve tedaviye alınan yanıtı göre değiştirilebilir.

Tedavi süresi semptomatik iyileşmeye göre ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

KOZETİN COMBO yalnızca haricen kullanım için tasarlanmıştır. Bandajlama veya kapatma (oklüzyon) yapılmamalıdır. Kuvvetle ovulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

KOZETİN COMBO ağır böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda (15 yaş altındaki) kullanımı için dozaj önerileri ve endikasyonları kanıtlanmamıştır. Bu sebeple çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Özel kullanımı yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

KOZETİN COMBO, Nimesulide ve tiyokolşikoside karşı bilinen hassasiyeti bulunan hastalarda, gevşek paralizi ve adale hipotonisi gibi durumlarda ve gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.6).

KOZETİN COMBO bronkospazm, rinit, anjiyoödem, nazal polip ya da ürtiker gibi alerjik reaksiyonları indükleyen, prostaglandin sentezini inhibe eden aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlara duyarlı hastalarda kullanılmamalıdır.

Lokal enfeksiyon bulunan, hasar görmüş veya aşınmış deri yüzeyinde kullanılmamalıdır.

Diğer topikal preparatlar ile aynı anda kullanılmamalıdır.

15 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lokal iritasyon gelişirse, KOZETİN COMBO'nun kullanımına ara verilmeli ve gerek görüldüğünde uygun tedavi uygulanmalıdır. KOZETİN COMBO sürülen bölgede oklüzif bandaj uygulaması yapılmamalıdır. Gözlere, mukozalara (genital, nazal, oral) ya da açık deri lezyonlara, dermatozlar ya da infeksiyonlu cilt bölgelerine uygulanmamalıdır. Kazara temas olursa derhal su ile yıkanmalıdır. Ağız yolu ile alınmamalıdır. Uygulamadan sonra eller yıkanmalıdır. Eğer uygulama bölgesinde iritasyon, kızarıklık ya da kaşıntı gelişirse kullanımına ara verilmeli ve doktora başvurulmalıdır. 15 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. kısım 4.3)

İstenmeyen yan etkiler, mümkün olan en kısa süre için minimum etkili dozun kullanılmasıyla azaltılabilir.

Gasto-intestinal kanama, aktif veya olası peptik ülser, ağır böbrek veya karaciğer yetmezliği, ağır koagülasyon bozuklukları veya ağır/kontrol edilemeyen kalp rahatsızlığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Diğer NSAİ ilaçlara aşırı hassasiyeti bulunan hastaların tedavisinde kullanılırken özel önlem alınmalıdır. Tedavi sırasında hassasiyet oluşma ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Tedavi boyunca KOZETİN COMBO ile diğer topikal NSAİ ilaçlar beraber uygulandığında yanma hissi ve istisna olarak fotodermatoz oluşabilir.

Fotosensitivite riskini azaltmak için hastalar direkt güneş ışığına maruz kalmamalıdır.

Semptomların devam etmesi veya kötüye gitmesi durumunda doktora başvurulmalıdır.

Topikal uygulama sırasında, özellikle uzun süreli kullanımda aşırı duyarlılık gelişebilir. Böyle bir durumda tedaviye son verilmelidir.

Doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün metil paraben ve propil paraben içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürün dimetil sülfoksit içerir. Deride tahrişe neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Topikal uygulamada klinik bakımdan önemli herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara özgü etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. Sonuç olarak, tiyokolşikosid gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için emzirme döneminde kullanılmamalıdır(bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Tiyokolşikosidin metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilite üzerinde advers etkisi olmadığı görülmüştür.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda Nimesulidin fertiliteyi etkileyecek advers etkiler meydana getirdiği saptanmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma üzerindeki etkisine dair veri yoktur.

Klinik çalışmalar tiyokolşikosidin psikomotor performans üzerine etkisi olmadığına birleşmiştir. Ancak nadir somnolans vakaları bildirilmiştir, araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Nimesulide bağlı olarak görülebilecek istenmeyen etkiler aşağıda yer almaktadır.

Nimesulidin lokal uygulanmasına bağlı yan etkiler nadiren rapor edilmiştir. Klinik çalışmalarda, en çok görülen yan etkiler; hafif ya da orta derecede lokal iritasyon, eritem, deri döküntüleri, pullanma, kaşıntı gibi uygulama bölgesinde lokal reaksiyonlardır.

Yan etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir;

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).

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan :Prurit, eritem.

Bilinmiyor :Pullanma, kaşıntı, deri döküntüsü, hafif veya orta derecede lokal iritasyon.

Tiyokolşikoside bağlı olarak görülebilecek istenmeyen etkiler aşağıda sıralanmıştır ;

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Kaşıntı, ürtiker, anjiyonörotik ödem gibi anafilaktik reaksiyonlar

Sinir sistemi bozuklukları

Somnolans

Gastrointestinal bozukluklar

Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Alerjik deri reaksiyonu

Nimesulid ve tiyokolşikosid topikal olarak uygulandığında sistemik yan etkilerin görülme olasılığı, oral Nimesulid ve tiyokolşikosid tedavisinde görülen yan etkilerin sıklığından çok daha azdır. Bununla beraber, KOZETİN COMBO, gerektiğinden daha geniş alanlara ve uzun süre ile uygulandığında sistemik yan etkilerin meydana gelme olasılığı göz ardı edilemez.

KOZETİN COMBO'nun giysileri boyama ihtimali olabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Topikal uygulama ile herhangi bir doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Doz aşımı olduğunda, medikal gözlem ve semptomatik tedbirler önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Nimesulid:

Farmakoterapötik grubu: Topikal kullanılan non-steroidal antiinflamatuvar preparatlar
ATC kodu: M02AA

Nimesulid bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçtır (NSAID). Fonksiyonel içeriği olan sülfonanilid grubu, Nimesulidi karboksil ve enol grupları içeren diğer NSAID'lerden ayırır. Nimesulidin antipiretik, analjezik, antiinflamatuvar özellikleri bulunmaktadır.

Tiyokolşikosid:

Farmakoterapötik grup: Santral etkili miyorelaksan
ATC Kodu: M03BX05

Tiyokolşikosid, doğal bir glikozid olan kolşikosidin kükürtle yarı sentetik hale getirilmiş bir türevidir.

Tiyokolşikosid farmakolojik olarak miyorelaksan (kas gevşetici) etkilidir. Santral sinir sistemi kaynaklı kasılmaları azaltır veya ortadan kaldırır. Miyorelaksan etkisi viseral kaslarda da görülür. Kürarizan etkisi yoktur. Santral sinir sistemi aracılığıyla etki yapar ve motor plak paralizisi yapmaz. Birçok çalışma tiyokolşikosidin GABA reseptörlerine antagonist tipte selektif afinitesi ve glisinergic agonist özellikleri olduğunu kanıtlamıştır. Yardımcı olarak glisinomimetik etkileri sayesinde tiyokolşikosidin etkisi sinir sisteminin değişik seviyelerinde görülür. Bu da, refleks romatizmal veya travmatik spazmlarda olduğu kadar merkezi kaynaklı spastik kasılmalarındaki etkisini de açıklar. Paralizi oluşturmaz ve solunumla ilgili problem görülmez. Ayrıca tiyokolşikosidin kardiyovasküler sisteme etkisi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Nimesulid :

Emilim:

Nimesulid topikal uygulamada deriden, kas ya da sinoviyal sıvıya sürekli ve tedricen salınır ve hızla deri, kas ya da sinoviyal sıvı arasında denge sağlanır.

Nimesulid ile yapılan bir klinik çalışmada, osteoartrit nedeni ile artroskopi yapılacak olan hastalar tarafından ürün günde 3 kez, 4-7 gün boyunca uygulanmıştır. Son uygulamadan 1-2 saat sonra sinoviyal sıvı ve plazmadaki Nimesulid konsantrasyonları hesaplanmıştır.

Nimesulid düzeyi sinoviyal sıvıda 22.1 ± 10.5 ng/ml ve plazmada 11.8 ± 3.0 ng/ml olarak bulunmuştur.

Dağılım:

Nimesulidin topikal uygulamadan sonra plazmada 30 dakikadan 8. saate kadar belirgin düzeylerde bulunmuş olması, ilacın sistemik dolaşıma yavaş yavaş salındığına işaret etmektedir. Topikal uygulamadan 8 saat sonra Nimesulidin plazmadaki konsantrasyonları 14-57.5 ng/ml arasında değişmektedir.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde metabolize edilir. Metaboliti muhtemelen aktif olan 4-hidroksiNimesuliddir.

Eliminasyon:

Yaklaşık olarak %51-63 oranlarında böbrekler yolu ile atılır. Değişmeden idrarla atılan ilaç oranı %0.1'den azdır. Feçes ile yaklaşık olarak %18-36 oranlarında atılır.

Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık ($t_{1/2}$, β) 10 saat olarak hesaplanmıştır.

Tiyokolşikosid :

Bildirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nimesulid:

Nimesulid %1 Topikal Jel, Nimesulid %3 Topikal Jel ve placebo jel ile tavşanlar üzerinde yapılan primer dermal iritasyon çalışmasında sağlam ve hasarlı cilde yapılan uygulamaların potansiyel iritasyon yapıcı ve korozif etkileri araştırılmış, denenen ürünlerin hiçbirinde "primer cilt iritasyonu" özellik saptanmamıştır.

Nimesulidin sistemik olarak uygulanması ile yürütülen güvenlilik, farmakoloji, tekrarlanan doz toksisite, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmaları insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında Nimesulid gastrointestinal, renal ve hepatik toksisiteye neden olmuştur.

Tavşanlar üzerinde yapılan reproduktif toksisite çalışmalarında Nimesulid (toksik olmayan doz düzeylerinde) embriyotoksik ve teratojenik etkiler (iskeletsel malformasyonlar, serebral ventriküllerde genişleme) meydana getirmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise bu etkiler görülmemiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda Nimesulidin yeni doğan yavrularda mortalite artışına neden olduğu ve fertilitiyi etkileyecek advers etkiler meydana getirdiği saptanmıştır.

Tiyokolşikosid:

Akut toksisite:

Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem rodentlerde hem de rodent-olmayanlarda konvülsiyonlara sebep olmuştur.

Kronik toksisite:

Hem sıçanlarda ≤ 2 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda ≤ 2.5 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda, 6 aylık dönemlere kadar oral yoldan uygulanan tiyokolşikosid ile, primatlarda 0.5 mg/kg/güne kadar tekrarlayan dozlarda 4 hafta süreyle intramüsküler yoldan uygulanan tiyokolşikosid iyi tolere edilmiştir.

Tiyokolşikosid, tekrarlayan uygulamalarda, oral yoldan uygulandığında gastrointestinal rahatsızlıklara (enterit, kusma), intramüsküler yoldan uygulandığında ise kusmaya sebep olmuştur.

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Mutajenite:

Majör metaboliti anojenik olmasına rağmen, tiyokolşikosidin terapötik dozda kullanıldığında mutajenik potansiyeli olmadığı gösterilmiştir.

Teratojenite:

Çok yüksek dozlarda teratojenik etki ve perinatal toksisite gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin 3 mg/kg/gün dozlarına kadar teratojenik etkilerine dair bir kanıt gösterilememiştir.

Fertilite bozuklukları:

Bu bileşik metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilite üzerinde advers etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Metil paraben
Propil paraben
Dimetil sülfoksit
Etil alkol
Karbomer 940
Polietilen glikol 400
Polisorbat 80
Trietanolamin
Gliserin
Disodyum EDTA
Mentol
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 g'lık, beyaz renkli, propilen kapaklı, yüksek dansiteli polietilen (HDPE) tüp 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : ASET İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : 34460 İstinye - İstanbul

Tel No : (212) 362 18 00

Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2014/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

08.02.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ