

Neurofenac[®] Plus

Sodium Diclofenac, Thiamine Nitrate, Pyridoxine HCl, Cyanocobalamin



NSAID + Vitamin Neurotropik

Compositions

Each enteric coated tablet contains :

Diclofenac Sodium	50 mg
Pyridoxine HCl (Vit B6)	50 mg
Thiamine Nitrate (Vit B1)	50 mg
Cyanocobalamin (Vit B12)	1 mg

Description of the drug product

Red, oblong, biconvex enteric coated tablet

Mode of action

Diclofenac is a non steroid anti-inflammatory drug, which has effect anti rheumatic, anti-inflammatory, analgesic properties. It uses in inflammatory and degenerative rheumatic diseases. **Anti-inflammation effect and other pharmacological effect are related to the inhibitory effect of prostaglandin synthesis.** Thiamine functions in carbohydrate metabolism, in human body is converted to thiamine pyrophosphate (active form) as a coenzyme in the decarboxylation of α -keto acids. In human body pyridoxine HCl will be transferred to pyridoxine phosphate, co-enzyme reaction in carboxylation and transamination, which are involved in protein and amino acids metabolism. Vitamin B12 is essential in nucleic acid and myelin synthesis, for cell growth and replication and maintaining the integrity of nervous tissue.

Indications

To relief moderate to severe pain associated with neuritis and/or neuralgia

Dosage and Administration

Taking the lowest effective dose for the shortest possible time will minimize side effects. If symptoms do not disappear medical advice needs to be taken.

Maximum dose is 100 mg per day (initial dose is max. 150 mg on day 1) in divided dose and with the duration as short as possible, preferably after food. Higher dose may be provided based on physician's assessment with a positive risk and benefits consideration.

The duration of treatment should be assessed by the physician depending on the condition of the patient.

Precautions

Diclofenac can cause fluid retention, edema, and coagulation disturbances in patients with cardiovascular or hypertension disease. The use of diclofenac, particularly at doses $\geq 100\text{mg/day}$ and in long-term treatment, may be associated with an increased risk of arterial thrombotic events such as myocardial infarction or stroke. Particular monitoring is recommended, and patients with certain cardiovascular risk factors (e.g., hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, and smoking) should only use Neurofenac[®] Plus after careful consideration. Administration of diclofenac alongside other NSAIDs is not recommended.

As the cardiovascular risk of diclofenac may increase with dose and duration of exposure, the shortest duration possible and lowest effective daily dose should be used.

Diclofenac should be used with caution in patients with pre-existing asthma or other conditions of respiratory tract, as asthma exacerbations, bronchospasm or other hypersensitivity reactions are more frequent in these groups.

As fluid retention and oedema have been reported in association with NSAIDs therapy, including diclofenac, particular caution is called for in patients with impaired cardiac or renal function, history of hypertension, the elderly, patients receiving concomitant treatment with diuretics or medicinal products that can significantly impact renal function. In dehydrated patients, diclofenac increases the risk of renal toxicity. Thus, dehydration must be avoided in patients treated with Neurofenac[®] Plus. Particular caution is recommended in patients with mild or moderate renal impairment.

Caution is recommended when Neurofenac[®] Plus is administered in patients with mild or moderate hepatic impairment. Hepatitis may occur with diclofenac without prodromal symptoms. Diclofenac has been associated with acute attacks of porphyria. This it should be administered with caution in patients with hepatic porphyria.

Use of vitamin B12 may mask folate-deficient megaloblastic anaemia and care should be taken to ensure a correct diagnosis of this condition.

As with other NSAIDs, allergic reactions, including anaphylactic/anaphylactoid reactions, can also occur in rare cases with diclofenac without earlier exposure to the drug.

Hypersensitivity reactions can also progress to Kounis syndrome, a serious allergic reaction that can result in myocardial infarction. Presenting symptoms of such reactions can include chest pain occurring in association with an allergic reaction to diclofenac.

The use of diclofenac with concomitant NSAIDs, including cyclooxygenase-2 selective inhibitors should be avoided.

Under treatment with diclofenac, gastrointestinal ulceration, bleeding or perforation which may be fatal, may occur at any time without previous warning signs or a previous history of serious

gastrointestinal events. The risk may be increased with higher dose or longer duration of treatment, as well as in elderly patients **and patients with a history of gastrointestinal disease (ulcerative colitis and Crohn's disease), as these conditions may be exacerbated.** Particular caution is advised if Neurofenac® Plus is used concomitantly with other medicinal products that increase the risk of ulceration or bleeding (e.g. **other NSAIDs, corticosteroids, anticoagulants, platelet aggregation inhibitors, or serotonin reuptake inhibitors**).

NSAIDs, including diclofenac, may be associated with increased risk of gastro-intestinal anastomotic leak. Close medical surveillance and caution are recommended when using diclofenac after gastro-intestinal surgery.

In children, efficacy and safety are still unknown.

Severe skin reactions, some of them fatal, including exfoliative dermatitis, Steven Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, have been reported very rarely, particularly at the start of the therapy. Therefore, diclofenac must only be administered in patients with acute intermittent porphyria or systemic lupus erythematosus after careful benefit/risk consideration. **Diclofenac should be discontinued at the first appearance of skin rash, mucosal lesions or any other sign of hypersensitivity.**

Like other NSAIDs, diclofenac may mask the signs and symptoms of infection due to its pharmacodynamic properties. Diclofenac has been associated with hematological alteration over long term treatment.

Neuropathies have been described in the literature under long term intake (6-12 months) of more than 50 mg mean daily dose of pyridoxine. Therefore, regular monitoring is recommended under long-term treatment.

Neurofenac® Plus contains lactose; therefore its use is not recommended in patients with rare hereditary galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

Precautions or restrictions on use during pregnancy or lactation

Neurofenac® Plus must not be used during pregnancy or lactation.

Precautions and possible carcinogenic, mutagenic and teratogenic effects and effects on fertility

There is no evidence of any carcinogenic, mutagenic and teratogenic effects or effects on fertility in humans or in animal studies.

The use of Diclofenac may impair female fertility and is not recommended in women attempting to conceive.

Side effects

There have been isolated reports of reactions to parenteral administration of thiamine and vitamin B12 for long periods; these can probably be attributed to rare cases of hypersensitivity.

The administration of high doses of pyridoxine can cause certain sensory neuropathic syndromes, though histopathological studies have not shown such syndromes to be associated with any degree of neuronal degeneration. On discontinuation of pyridoxine, there is a gradual improvement in neuronal dysfunction and eventual complete recovery in these patients.

Cutaneous eruptions and other known hypersensitivity reactions to any of the constituents of the formulation: Polycythemia vera.

As most undesirable effects are based on post marketing spontaneous reporting, precise frequency estimation is not always possible.

The following definitions apply to the frequency terminology used hereafter:

Very common	: $\geq 1/10$
Common	: $\geq 1/100, < 1/10$
Uncommon	: $\geq 1/1,000, < 1/100$
Rare	: $\geq 1/10,000, < 1/1000$
Very Rare	: $< 1/10,000$, including individual cases
Frequency not known	: cannot be estimated from the available data

Blood and lymphatic system disorders

Very rare: Thrombocytopenia, leukopenia, haemolytic anaemia, aplastic anaemia, agranulocytosis.

Immune system disorders

Rare: Certain hypersensitivity reactions, such as hypotension, **shock, and** anaphylactic reactions.

Frequency not known: Certain hypersensitivity reactions, such as sweating, tachycardia, or skin reactions with itching and urticaria, **and angioneurotic oedema (including face oedema).**

Psychiatric disorders

Rare: Disorientation, insomnia, psychotic irritations.

Nervous system disorders

Rare: Paraesthesia, sensitivity disorders, memory disorders.

Frequency not known: Dizziness, confusion, headache, fatigue.

Eye disorders

Rare: Visual disorders (**such as visual impairment and vision blurred**).

Ear and labyrinth disorders

Rare: Tinnitus.

Frequency not known: Vertigo.

Cardiac disorders

Frequency not known: Fluid retention, oedema, arterial thrombotic events such as myocardial infarction or stroke, particularly in patients receiving high doses of diclofenac (>100mg daily) in long-term treatment. Kounis syndrome, tachycardia, palpitations, chest pains.

Vascular disorders

Frequency not known: Hypertension.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Frequency not known: Asthma (including dyspnoea).

Gastrointestinal disorders

Uncommon: Exacerbation of ulcerative colitis or Crohn's disease, gingivostomatitis, oesophageal injuries, glossitis, constipation.

Rare: Gastrointestinal ulceration, gastroduodenal haemorrhage, perforation, taste disorders, intestinal bleeding, hematemesis, bloody diarrhea.

Frequency not known: Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea, dyspepsia, flatulence, anorexia, ischemic colitis, gastritis.

Hepatobiliary disorders

Frequency not known: Increase in liver enzyme levels (ALAT, ASAT), hepatocellular damage, particularly under long-term treatment, hepatitis with and without jaundice.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very rare: Vesicular rash, eczema, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, exfoliative dermatitis, alopecia, photosensitivity reactions, purpura.

Frequency not known: Urticaria, pruritus.

Renal and urinary disorders

Rare: Haematuria, proteinuria, acute renal failure.

Frequency not known: Chromaturia ("reddish urine", appeared during the first 8 hours after an administration and typically resolves within 48 hours).

Effects on ability to drive and use machines

Undesirable effects such as dizziness, fatigue and visual disturbance are possible after NSAIDs including diclofenac. If affected, patients should not drive or operate machinery.

Contraindications

- Hypersensitivity to any of the **constituents** of the product. Polycythemia vera. Vitamin B12 must not be used in the early stages of leber's disease (hereditary atrophy of the optic nerve).
- **Active peptic ulcer, gastrointestinal bleeding or perforation, or a history thereof.**
- **History of bronchospasm, asthma, rhinitis, urticaria, angioedema after acetylsalicylic acid or other NSAIDs treatment.**
- Severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min).
- Severe hepatic impairment (ALT/AST levels > 30 fold the upper limit of normal).
- Ischaemic heart disease, peripheral arterial disease, cerebrovascular disease and congestive heart failure (New York Heart Association [NYHA] classification II-IV)
- Pregnancy
- Children below the age of 12 years

Interactions

Thiamine has been reported to potentiate the action of neuromuscular blockers, though the clinical significance of this is unknown. Long-term use of loop diuretics such as furosemide may accelerate the elimination and thus decrease the serum levels of vitamin B1 (thiamine). Concomitant intake of other NSAIDs, glucocorticoids, platelet aggregation inhibitors, or serotonin reuptake inhibitors may increase the risk of gastrointestinal ulceration and bleeding.

Pyridoxine phosphate boosts the peripheral decarboxylation of levodopa, reducing its efficacy in the treatment of Parkinson's disease. The concomitant administration of carbidopa with levodopa prevents this effect of pyridoxine. Pyridoxine HCl must not be given at doses higher than 5 mg per day to patients being treated with levodopa alone. Treatment with 200 mg pyridoxine HCl per day for one month produces decreases of up to 50% in serum concentrations of phenobarbital and phenytoin. Cycloserine, Isoniacide (INH), penicillamine and hydralazine are vitamin B6 antagonists may decrease the efficacy of pyridoxol. Administration of pyridoxine decreases the neuronal side effects associated with the use of these compounds. Prolonged use of penicillamine can cause vitamin B6 deficiency. If pyridoxine is given alongside cyclosporine, plasma concentrations of the latter may be reduced.

The absorption of vitamin B12 in the gastrointestinal system may be reduced by administration of the following:

aminoglycoside, colchicine, prolonged-release potassium-based products, aminosalicic acid and its salts, anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, primidone), irritation of the small intestine by cobalt, and by excessive alcohol intake for periods of more than two weeks. The simultaneous administration of neomycin and colchicine aggravates poor absorption of vitamin B12.

Ascorbic acid can destroy significant amounts of vitamin B12 and intrinsic factor under in vitro conditions; account must therefore be taken of this possibility when prescribing high oral doses of ascorbic acid with vitamin B12.

Prednisone has been reported to increase the absorption of vitamin B12 and the secretion of intrinsic factor in some patients with pernicious anaemia, but not in patients with partial or total gastrectomy. The clinical importance of these observations is unknown.

The simultaneous administration of chloramphenicol and vitamin B12 can antagonize the hemopoietic response to the vitamin.

The simultaneous administration of diclofenac with lithium-based products, digoxin, phenytoin, cyclosporine, potassium-sparing diuretics or methotrexate can cause plasma elevations of these drugs. Appropriate monitoring is recommended in such cases.

The concomitant use of other nonsteroidal anti-inflammatories can increase the risk of undesirable side effects. Nonsteroidal anti-inflammatories should be discontinued 24 hours before commencing treatment with methotrexate so as to avoid plasma elevations of the cytostatic and the occurrence of toxic effects.

Diclofenac may enhance the efficacy of platelet aggregation inhibitors or anticoagulants such as warfarin. Patients treated with anticoagulants should be closely monitored.

Diclofenac may increase the renal toxicity of ciclosporin and tacrolimus.

Diclofenac may decrease the efficacy of diuretics or antihypertensive medicinal products.

Medicinal products containing probenecide or sulfinpyrazone may prolong the excretion of diclofenac.

Convulsions may occur due to interaction between quinolones and NSAIDs. This may occur in patients with or without a previous history of epilepsy or convulsions.

CYP2C9 Inhibitors or Inducers: Diclofenac is metabolized by cytochrome P450 enzymes, predominantly by CYP2C9. Co-administration of diclofenac with CYP2C9 inhibitors (e.g. voriconazole) may enhance the exposure and toxicity of diclofenac whereas co-administration with CYP2C9 inducers (e.g. rifampicin) may lead to compromised efficacy of diclofenac.

Overdose or accidental ingestion: Symptoms and Management (Antidotes)

There are no reported cases of overdose with thiamine or vitamin B12. Sensory neuropathy and other sensory neuropathic syndromes caused by administration of high doses of pyridoxine improve gradually upon discontinuation of treatment, leading eventually to complete recovery. In cases of acute intoxication with diclofenac, supportive and symptomatic treatment should be given. No specific picture has been identified. The following course of action should be taken: gastric lavage and administration of activated charcoal. Acute intoxication with diclofenac may result in complications such as headache, drowsiness, gastrointestinal disorders and gastrointestinal bleeding, seizures, hypotension, respiratory failure. In the event of significant poisoning, acute renal failure and liver damage are possible.

List of excipients

Cellulose powder, Microcrystalline cellulose, Magnesium stearate, Colloidal silicon dioxide, Carmellose sodium, Talc, Lactose, Triethyl citrate, Ponceau 4R CI 16255 E124 (Lake), Titanium dioxide, Silicone oil, Purified water, Eudragit-Combination L 30 D-55.

Other information

Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Any suspected adverse reactions should be reported via Consumer Hotline Number 0800 1402 869.

Presentation

Box of 10 blisters @ 10 enteric coated tablets

Box of 3 blisters @ 10 enteric coated tablets

“On medical prescription only”

Storage

Store below 25°C

Manufactured by

PT. Merck Tbk., Jakarta

under licence from

Merck KGaA, Germany

Reg. No. : DKL0615807815A1

Neurofenac[®] Plus

Sodium Diclofenac, Thiamine Nitrate, Pyridoxine HCl, Cyanocobalamin



NSAID + Vitamin Neurotropik

Komposisi

Setiap tablet salut enterik mengandung:

Diclofenac Sodium	50 mg
Pyridoxine HCl (Vit B6)	50 mg
Thiamine Nitrate (Vit B1)	50 mg
Cyanocobalamin (Vit B12)	1 mg

Deskripsi produk obat

Tablet salut enterik berwarna merah, lonjong, dan bikonveks

Mekanisme Kerja

Diklofenak merupakan obat anti inflamasi non steroid, mempunyai efek sebagai anti rematik, anti inflamasi, analgesik. Untuk pengobatan inflamasi dan penyakit-penyakit rematik generatif. Efek anti inflamasi serta efek farmakologis lainnya berhubungan dengan efek penghambatan sintesis prostaglandin.

Tiamin penting untuk metabolisme karbohidrat, dalam tubuh dikonversi menjadi bentuk aktifnya tiamin pirofosfat yang merupakan koenzim pada reaksi dekarboksilasi asam α -keto. Piridoksol HCl di dalam tubuh diubah menjadi piridoksin fosfat, yang merupakan koenzim reaksi karboksilasi dan transaminasi, berfungsi terutama dalam metabolisme protein dan asam amino.

Vitamin B12 diperlukan dalam sintesis asam nukleat dan mielin, dengan demikian mempengaruhi pematangan sel dan replikasi serta memelihara keutuhan jaringan saraf.

Indikasi

Meringankan rasa sakit sedang sampai berat yang disertai neuritis dan/atau neuralgia.

Dosis dan Pemberian

Menggunakan dosis efektif terendah dalam waktu sesingkat mungkin akan meminimalkan efek samping. Jika gejala tidak kunjung reda disarankan untuk meminta saran medis.

Dosis maksimal 100 mg per hari (dosis awal maksimal 150 mg sehari pada hari pertama) dalam dosis terbagi dan dengan durasi sesingkat mungkin, lebih baik setelah makan. Apabila berdasarkan penilaian dokter diperlukan dosis yang lebih tinggi, harus ada pertimbangan manfaat-risiko dengan baik.

Durasi pengobatan harus dinilai oleh dokter berdasarkan kondisi pasien.

Perhatian

Diklofenak dapat menyebabkan retensi cairan, edema dan gangguan koagulasi pada pasien dengan penyakit kardiovaskular atau hipertensi. Penggunaan diklofenak jangka panjang, terutama pada dosis ≥ 100 mg/hari dapat dikaitkan dengan meningkatnya risiko kejadian trombotik arteri seperti infark miokard atau stroke. Pemantauan khusus direkomendasikan, dan penggunaan Neurofenac® Plus pada pasien dengan faktor risiko kardiovaskular tertentu (misal: hipertensi, hiperlipidemia, diabetes melitus dan merokok) harus melalui pertimbangan yang hati-hati.

Pemberian diklofenak bersamaan dengan NSAID lainnya tidak direkomendasikan.

Karena risiko kardiovaskular yang disebabkan diklofenak dapat meningkat seiring dengan dosis dan durasi paparan, maka harus digunakan durasi sesingkat mungkin dan dosis harian efektif terendah.

Diklofenak harus digunakan dengan hati-hati pada pasien yang sebelumnya menderita asma atau kondisi saluran pernapasan lainnya, karena perburukan asma, bronkospasme, atau reaksi hipersensitivitas lainnya lebih sering dialami kelompok ini.

Karena retensi cairan dan edema telah dilaporkan sehubungan dengan terapi NSAID, termasuk diklofenak, maka diperlukan perhatian khusus pada pasien yang mengalami gangguan fungsi jantung atau ginjal, riwayat hipertensi, lansia, pasien yang secara bersamaan menerima pengobatan diuretik atau produk medisinal yang dapat memengaruhi fungsi ginjal secara signifikan. Pada pasien dengan dehidrasi, akan meningkatkan risiko toksisitas ginjal sehingga dehidrasi harus dihindari pada pasien yang mendapatkan pengobatan dengan Neurofenac® Plus. Perhatian khusus direkomendasikan pada pasien dengan kerusakan ginjal ringan atau sedang.

Diperlukan kehati-hatian saat Neurofenac® Plus diberikan kepada pasien dengan gangguan hati ringan atau sedang. Hepatitis dapat terjadi saat penggunaan diklofenak tanpa gejala prodromal. Diklofenak telah dikaitkan dengan serangan porfiria akut. Obat ini harus diberikan dengan hati-hati kepada pasien dengan porfiria hepatic.

Penggunaan vitamin B12 dapat menutupi anemia megaloblastik defisien folat dan diperlukan kehati-hatian untuk memastikan diagnosis yang benar untuk kondisi ini.

Sama halnya dengan penggunaan NSAID lainnya, reaksi alergi, termasuk reaksi anafilaksis/anafilaktoid, juga dapat terjadi meskipun terbelang jarak saat menggunakan diklofenak tanpa paparan obat sebelumnya.

Reaksi hipersensitivitas juga dapat berkembang menjadi sindrom Kounis, suatu reaksi alergi serius yang dapat menyebabkan infark miokard. Gejala yang ditunjukkan dari reaksi ini dapat mencakup nyeri dada yang terjadi sehubungan dengan reaksi alergi terhadap diklofenak.

Penggunaan diklofenak secara bersamaan dengan NSAID lainnya, termasuk penghambat selektif siklooksigenase-2 harus dihindari.

Selama pengobatan dengan diklofenak, ulserasi gastrointestinal, perdarahan atau perforasi yang bisa saja berakibat fatal, dapat terjadi sewaktu-waktu tanpa tanda-tanda peringatan sebelumnya atau riwayat kejadian serius pada saluran cerna sebelumnya. Risiko ini dapat meningkat dengan pemberian dosis yang lebih tinggi atau durasi pengobatan yang lebih panjang, demikian pula pada pasien lanjut usia dan pasien dengan riwayat penyakit saluran cerna (kolitis ulseratif dan penyakit Chron), karena kondisi ini dapat mengalami perburukan. Perhatian khusus disarankan apabila Neurofenac® Plus digunakan bersamaan dengan pengobatan lainnya yang dapat meningkatkan risiko ulserasi atau perdarahan (misalnya: NSAID lainnya, kortikosteroid, antikoagulan, penghambat agregasi trombosit, atau penghambat penyerapan ulang serotonin).

NSAID, termasuk diklofenak, dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko kebocoran anastomotik saluran cerna. Dianjurkan untuk menerapkan kehati-hatian dan pengawasan medis yang ketat saat menggunakan diklofenak setelah pembedahan saluran cerna.

Pada anak, efektivitas dan keamanannya belum diketahui.

Reaksi kulit berat, sebagian di antaranya berakibat fatal, termasuk dermatitis eksfoliatif, sindrom Steven Johnson, dan nekrolisis epidermal toksik, telah dilaporkan meskipun sangat jarang terjadi khususnya pada awal pengobatan. Oleh karena itu, diklofenak hanya bisa diberikan pada pasien dengan porfiria intermiten akut atau lupus eritematosus sistemik setelah melakukan pertimbangan kemanfaatan dan risiko yang hati-hati.

Diklofenak harus dihentikan pada saat ruam kulit, lesi mukosa, atau tanda-tanda hipersensitivitas lainnya muncul untuk pertama kali. Seperti NSAID lainnya, diklofenak dapat menyamarkan tanda-tanda dan gejala infeksi akibat sifat farmakodinamiknya. Diklofenak telah dikaitkan dengan perubahan hematologi jika digunakan untuk pengobatan jangka panjang.

Neuropati telah dijelaskan dalam literatur dapat terjadi pada asupan piridoksin jangka panjang (6-12 bulan) dengan rata-rata dosis harian lebih dari 50 mg sehingga pemantauan secara teratur direkomendasikan pada pengobatan jangka panjang.

Neurofenac® Plus mengandung laktosa, sehingga penggunaannya tidak direkomendasikan pada pasien dengan intoleransi galaktosa herediter yang langka, defisiensi Lapp laktase atau malabsorpsi glukosa-galaktosa.

Perhatian atau larangan penggunaan selama hamil dan menyusui

Neurofenac® Plus tidak boleh digunakan selama kehamilan dan menyusui.

Perhatian dan kemungkinan efek karsinogenik, mutagenik, dan teratogenik dan efek pada fertilitas.

Tidak terdapat bukti adanya efek karsinogenik, mutagenik, dan teratogenik atau efek fertilitas pada studi manusia atau hewan.

Penggunaan diklofenak dapat mengganggu kesuburan wanita dan tidak direkomendasikan pada wanita yang sedang berusaha untuk hamil.

Efek samping

Ada laporan tersendiri mengenai reaksi pada pemberian parenteral tiamin dan vitamin B12 untuk jangka panjang. Hal ini dihubungkan dengan hipersensitifitas yang jarang terjadi.

Pemberian piridoksin dosis tinggi dapat menyebabkan sindroma neuropati sensoris tertentu, meskipun studi hispatologik tidak menunjukkan adanya hubungan sindroma tersebut dengan semua tingkatan degenerasi neuronal. Pada penghentian piridoksin, ada perbaikan bertahap pada disfungsi neuronal dan pemulihan secara menyeluruh pada pasien-pasien ini.

Erupsi kulit dan reaksi hipersensitifitas lain yang diketahui disebabkan oleh formulasi ini: Polisitemia vera, erupsi kutaneus dan reaksi hipersensitivitas lain akibat konstituen produk ini.

Karena sebagian besar efek yang tidak diinginkan didasarkan pada pelaporan spontan **pasca pemasaran**, estimasi frekuensi yang tepat tidak selalu memungkinkan. Definisi berikut ini berlaku untuk terminologi frekuensi yang digunakan:

Sangat sering	: $\geq 1/10$
Sering	: $\geq 1/100, < 1/10$
Tidak sering	: $\geq 1/1,000, < 1/100$
Jarang	: $\geq 1/10,000, < 1/1000$
Sangat jarang	: $< 1/10,000$, termasuk kasus-kasus individu
Frekuensi tidak diketahui	: tidak dapat diestimasi dari data yang ada

Gangguan darah dan sistem limfatik

Sangat jarang terjadi: trombotopenia, leukopenia, anemia hemolitik, anemia aplastik, agranulositosis.

Gangguan Sistem Imun

Jarang terjadi: Reaksi hipersensitivitas tertentu, seperti hipotensi, **syok, dan** reaksi anafilaksis.

Frekuensi tidak diketahui: Reaksi hipersensitivitas tertentu, seperti berkeringat, takikardi, atau reaksi kulit dengan rasa gatal dan urtikaria, **dan edema angioneurotik (termasuk edema wajah).**

Gangguan kejiwaan

Jarang terjadi: Disorientasi, insomnia, iritasi psikotik

Gangguan sistem saraf pusat

Jarang terjadi: Parestesia, kelainan sensitivitas, gangguan ingatan.

Frekuensi tidak diketahui: Pusing, kebingungan, sakit kepala, kelelahan.

Gangguan mata

Jarang terjadi: Gangguan visual (seperti gangguan penglihatan dan penglihatan kabur).

Gangguan telinga dan labirin

Jarang terjadi: Telinga berdengung (tinnitus).

Frekuensi tidak diketahui: Vertigo

Gangguan jantung

Frekuensi tidak diketahui: Retensi cairan, edema, kejadian trombotis arteri seperti infark miokard atau stroke, khususnya pada pasien yang menerima diklofenak dalam dosis tinggi (>100 mg setiap hari) pada pengobatan jangka panjang. Sindrom Kounis, takikardia, jantung berdebar, nyeri dada.

Gangguan vaskular

Frekuensi tidak diketahui: Hipertensi.

Gangguan pernapasan, torasik, dan mediastinal

Frekuensi tidak diketahui: Asma (termasuk dispnea).

Gangguan sistem pencernaan

Tidak sering terjadi: Perburukan kolitis ulseratif atau penyakit Crohn, gingivostomatitis, cedera esofagus, glositis, sembelit.

Jarang terjadi: Ulserasi saluran cerna, perdarahan gastroduodenal, perforasi, gangguan rasa, perdarahan usus, hematemesis, diare berdarah.

Frekuensi tidak diketahui: Sakit perut, mual, muntah, diare, dispepsia, kembung, anoreksia, kolitis iskemik, gastritis.

Gangguan Hati

Frekuensi tidak diketahui: Peningkatan kadar enzim hati (ALAT, ASAT); kerusakan hepatoseluler, terutama dalam pengobatan jangka panjang; hepatitis dengan atau tanpa penyakit kuning

Gangguan kulit dan jaringan subkutan

Sangat jarang terjadi: Ruam vesikular, eksim, eritema multiformis, Sindroma Steven-Johnson, nekrolisis epidermal toksik, dermatitis eksfoliatif, alopesia, reaksi fotosensitivitas, purpura.

Frekuensi tidak diketahui: Urtikaria, pruritus.

Gangguan ginjal dan urin

Jarang terjadi: Hematuria, proteinuria, insufisiensi renal akut.

Frekuensi tidak diketahui: Kromaturia (“urine kemerahan”, muncul selama 8 jam pertama setelah pemberian dan biasanya akan menghilang dalam waktu 48 jam).

Pengaruh terhadap kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin

Efek yang tidak diinginkan seperti pusing, kelelahan, dan gangguan penglihatan mungkin saja terjadi setelah pemberian NSAID termasuk diklofenak. Jika pasien mengalami pengaruh ini, maka dilarang mengemudi atau mengoperasikan mesin.

Kontraindikasi

- Hipersentivitas terhadap salah satu konstituen produk ini. Polisitemia vera. Vitamin B12 tidak boleh diberikan pada tingkat awal penyakit leber (atrophi herediatri dari saraf optik).
- **Ulkus lambung aktif, perdarahan atau perforasi saluran cerna, atau memiliki riwayat penyakit tersebut.**
- **Riwayat bronkospasme, asma, rinitis, urtikaria, angioedema setelah pemberian asam asetilsalisilat atau pengobatan dengan NSAID lainnya.**
- Kerusakan ginjal berat (bersihan kreatinin < 30 ml/min)
- Kerusakan hati berat (kadar ALT/AST > 30 kali di atas batas normal)
- Penyakit jantung iskemik, penyakit arteri perifer, penyakit serebrovaskular, dan gagal jantung kongestif (*New York Heart Association [NYHA] classification II-IV*)
- Kehamilan
- Anak-anak di bawah umur 12 tahun

Interaksi

Tiamin dilaporkan berpotensi terjadinya penghambatan neuromuskular, meskipun signifikansinya tidak jelas. Penggunaan jangka panjang dari loop diuretik seperti furosemid dapat mempercepat eliminasi sehingga menurunkan kadar serum dari vitamin B1 (Tiamin).

Penggunaan bersama dengan NSAID (obat anti inflamasi non steroid) yang lain, glukokortikoid, penghambat agregasi platelet, atau penghambat *reuptake* serotonin dapat meningkatkan resiko gastrointestinal ulserasi dan perdarahan.

Piridoksin fosfat menyebabkan dekarboksilasi perifer levodopa sehingga menurunkan efikasi pada pengobatan penyakit Parkinson. Pemberian karbidopa dengan levodopa secara bersamaan menghambat efek piridoksin. Piridoksin HCl tidak boleh diberikan pada dosis lebih tinggi daripada 5 mg per hari pada pasien yang sedang diobati dengan levodopa saja. Pengobatan dengan piridoksin HCl 200 mg per hari selama satu bulan menurunkan sampai 50% konsentrasi serum fenobarbital dan fenitoin. Sikloserin, Isoniasid (INH), penisilamin, dan hidralazin merupakan antagonis Vitamin B yang dapat menurunkan efikasi dari piridoksin. Pemberian piridoksin menurunkan efek samping neuronal bersamaan dengan penggunaan obat-obat ini.

Penggunaan penisilamin yang diperpanjang dapat menyebabkan kekurangan vitamin B6. Jika piridoksin diberikan bersama siklosporin, kadar plasma akan menurun.

Absorpsi vitamin B12 di sistem pencernaan dapat diturunkan dengan pemberian berikut ini: aminoglikosid, kolkisin, produk berbasis kalium lepas lambat, asam aminosalisilik dan garamnya, antikonvulsan (fenitoin, fenobarbital, primidon), iritasi pada usus halus oleh kobalt, dan oleh asupan alkohol yang berlebihan selama lebih dari 2 minggu. Pemberian neomisin dan kolkisin secara bersamaan dapat memperburuk absorpsi Vitamin B12 secara oral.

Asam askorbat dapat menghancurkan jumlah vitamin B12 secara signifikan dan faktor intrinsik dalam kondisi *in vitro*; harus diperhatikan kemungkinan ini pada saat meresepkan dosis tinggi asam askorbat dengan vitamin B12.

Prednison dilaporkan meningkatkan absorpsi B12 dan sekresi faktor intrinsik pada beberapa pasien dengan anemia pernisiiosa, tetapi tidak pada pasien dengan gastrektomi parsial atau total. Kepentingan klinis dari observasi ini tidak diketahui.

Pemberian kloramfenikol dan vitamin B12 secara simultan dapat memperburuk respon hemopoietik terhadap vitamin.

Pemberian diklofenak dengan obat-obat *lithium-based*, digoksin, fenitoin, siklosporin, diuretik hemat kalium atau metotreksat secara simultan dapat menyebabkan peningkatan plasma obat-obat ini. Pengawasan yang cukup direkomendasikan untuk kasus-kasus ini.

Penggunaan antiinflamasi nonsteroid lain secara bersamaan dapat meningkatkan risiko efek samping yang tidak diinginkan. Obat-obat antiinflamasi nonsteroid harus dihentikan 24 jam sebelum memulai pengobatan dengan metotreksat untuk mencegah peningkatan plasma sitostatik dan kejadian efek toksik.

Diklofenak dapat meningkatkan efikasi dari penghambat agregasi platelet atau antikoagulan seperti warfarin. Pasien yang diobati dengan antikoagulan harus dimonitor dengan ketat.

Diklofenak dapat meningkatkan toksisitas ginjal dari siklosporin dan tacrolimus.

Diklofenak dapat menurunkan efikasi dari obat-obat diuretik dan antihipertensi

Obat-obat yang mengandung probenesid atau sulfinpirazon dapat memperpanjang ekskresi dari diklofenak.

Kejang dapat terjadi akibat interaksi antara kuinolon dan NSAID. Hal ini dapat dialami oleh pasien dengan atau tanpa riwayat epilepsi atau kejang sebelumnya.

Penghambat atau Penginduksi CYP2C9: Diklofenak dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450, terutama oleh CYP2C9. Pemberian diklofenak bersamaan dengan penghambat CYP2C9 (misalnya vorikonazol) dapat meningkatkan paparan dan toksisitas diklofenak sementara pemberian bersamaan dengan penginduksi CYP2C9 (misalnya rifampisin) dapat menyebabkan terganggunya efikasi diklofenak.

Overdosis atau tertelan secara tak sengaja: Gejala dan Penanganan (Antidot)

Tidak ada kasus yang dilaporkan tentang overdosis dengan tiamin atau Vitamin B12. Neuropati sensoris dan sindroma neuropati sensoris lainnya yang disebabkan pemberian dosis tinggi piridoksin akan sembuh dan pulih kembali dengan penghentian pengobatan.

Pada kasus intoksikasi akut dengan diklofenak, pengobatan penunjang dan simptomatik harus dilakukan. Tidak ada gambaran spesifik mengenai hal itu. Tindakan berikut ini harus dilakukan: bilas lambung dan pemberian *charcoal* aktif.

Intoksikasi akut akibat diklofenak dapat menyebabkan komplikasi seperti sakit kepala, mengantuk, kelainan saluran cerna, dan perdarahan pencernaan, kejang, hipotensi, dan gagal napas. Jika terjadi keracunan yang signifikan, maka gagal ginjal akut dan kerusakan hati mungkin saja terjadi.

Daftar Zat Tambahan

Cellulose powder, Microcrystalline cellulose, Magnesium stearate, Colloidal silicon dioxide, Carmellose sodium, Talc, Lactose, Triethyl citrate, Ponceau 4R CI 16255 E124 (Lake), Titanium dioxide, Silicone oil, Purified water, Kombinasi-Eudragit L 30 D-55.

Informasi lain

Pelaporan dugaan reaksi yang tidak diinginkan: Pelaporan dugaan reaksi yang tidak diinginkan setelah otorisasi produk medisinal adalah tindakan yang penting. Dengan demikian dapat dilakukan pemantauan terhadap keseimbangan manfaat/risiko produk medisinal. Dugaan reaksi yang tidak diinginkan dapat dilaporkan melalui Layanan Suara Konsumen 0800 1402 869.

Kemasan

Dus 10 blister @ 10 tablet salut enterik

Dus 3 blister @ 10 tablet salut enterik

“Harus dengan resep dokter”

Penyimpanan

Simpan pada suhu di bawah 25°C

Diproduksi oleh

PT. Merck Tbk., Jakarta dengan lisensi

Merck KGaA, Jerman

No. Reg : DKL0615807815A1