

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİKLORON® 50 mg enterik film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir enterik film tablet;

#### Etkin madde:

Diklofenak sodyum.....50 mg

#### Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı).....150 mg

Yardımcı maddelerin için bölüm 6.1'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet

Yuvarlak, hafif bombeli, bir yüzü “d” amblemlı, homojen görünüşlü beyaz film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

DİKLORON,

Osteoartrit, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artritı, akut kas-iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Genel bir öneri olarak, doz kişiye göre ayarlanmalıdır. İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için önerilen en düşük dozun en kısa sürede kullanılmasıyla azaltılabilir.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

Tavsiye edilen başlangıç günlük dozu 100-150 mg'dır. Daha hafif vakalarda, uzun süreli tedavide olduğu gibi, günde 75-100 mg DİKLORON verilmesi genellikle yeterlidir.

Günlük doz 2-3'e bölünmelidir. Gece ağrısını ve sabah sertliğini önlemek için gündüz tabletlerle sürdürülen tedavi, gece yatarken uygulanan bir süpozitivar ile (maksimum günlük doz 150 mg olacak şekilde) desteklenebilir.

Primer dismenorede günlük doz kişiye göre ayarlanmalıdır. Günlük doz genellikle 50-150 mg'dır. Başlangıçta 50-100 mg verilmeli ve gerekirse bu doz birkaç menstrüel siklus içinde günde maksimum 150 mg'a kadar çıkarılmalıdır. İlk semptomlar görüldüğünde tedaviye başlanmalı ve semptomatolojiye bağlı olarak birkaç gün sürdürülmelidir.

**Uygulama şekli:**

Tabletler sıvı ile bütün olarak, tercihen yemekten önce yutulmalıdır ve bölünmemeli ya da çiğnenmemelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Pediyatrik popülasyon:** Doz nedeniyle DİKLORON 50 mg Enterik Kaplı Tablet'in çocuklarda ve **14 yaş altı ergenlerde** kullanılması tavsiye edilmez.

**Geriatrik popülasyon:** (65 yaş ve üzeri) DİKLORON'un farmakokinetiği yaşlı hastalarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozulmamasına rağmen, non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar genel olarak, istenmeyen etkilere daha eğilimli olan bu gibi hastalarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Özellikle hassas veya vücut ağırlığı düşük olan yaşlı hastalarda en düşük etkili dozun kullanılması ve hastanın NSAİ ilaç tedavisi boyunca gastro-intestinal kanama olasılığına karşı takip edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

**Bilinen kardiyovasküler hastalık ya da önemli kardiyovasküler risk faktörleri**

DİKLORON ile tedavi, bilinen kardiyovasküler hastalığı ya da kontrol edilmeyen hipertansiyonu olan hastalarda önerilmez. Gerekirse, bilinen kardiyovasküler hastalığı, kontrol altında olmayan hipertansiyonu veya kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleri olan hastalar DİKLORON ile sadece dikkatli değerlendirme sonrasında ve 4 haftadan uzun süreli tedavi halinde yalnızca  $\leq 100$  mg'lık günlük dozlarda tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.4.).

**Böbrek yetmezliği**

DİKLORON böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda spesifik çalışmalar yürütülmediğinden, spesifik doz ayarlamasına ilişkin önerilerde bulunulamaz. Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalara DİKLORON uygulanırken dikkat edilmelidir (bkz. bölüm 4.4.).

**Karaciğer yetmezliği**

DİKLORON karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda spesifik çalışmalar yürütülmediğinden, spesifik doz ayarlamasına ilişkin önerilerde bulunulamaz. Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalara DİKLORON uygulanırken dikkat edilmelidir (bkz. bölüm 4.4.).

**4.3 Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.
- Aktif gastrik ülser veya intestinal ülser, kanama ya da perforasyonda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)
- Gebeliğin son trimesterinde (bkz. Bölüm 4.6)
- Karaciğer yetmezliğinde
- Böbrek yetmezliğinde

- İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve konjestif kalp yetmezliği (NYHA sınıflandırması II-IV) durumlarında
- Daha önceden diğer nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar gibi, DİKLORON da asetilsalisilik asit veya diğer prostaglandin sentetaz enzimini inhibe eden NSAİ ilaç kullanımı ile astım, ürtiker ve akut rinit atakları tetiklenen hastalarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) kontrendikedir. Bu hastalarda NSAİ ilaçlara şiddeti, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir.
- Koroner arter bypass grefti (CABG) cerrahisinde peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.
- NSAİ tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü
- Aktif, veya tekrarlayan peptik ülser / kanama öyküsü

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Kardiyovasküler (KV) Risk:

- NSAİ ilaçlar ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.
- DİKLORON koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisinde peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir

##### Gastrointestinal (GI) Risk:

- NSAİ ilaçlar kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI istenmeyen etki riskinde artışa yol açarlar. Bu istenmeyen etkiler herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

##### Genel:

Semptomları kontrol altına almak için gereken en düşük etkili doz, en kısa süre boyunca kullanılarak istenmeyen etkiler minimize edilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Sinerjistik faydaları olduğuna dair kanıt olmadığı ve ilave istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle; DİKLORON, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri gibi sistemik NSAİ ilaçlarla eşzamanlı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Temel tıbbi gerekçelerden dolayı yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle, hassas veya düşük vücut ağırlığına sahip yaşlılarda en düşük etkili dozun kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Diklofenak dahil olmak üzere diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, ilaca daha önce maruziyet olmaksızın anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi diklofenak, farmakodinamik özellikleri nedeniyle enfeksiyon belirtisi ve semptomlarını gizleyebilir.

#### Gastrointestinal Etkiler:

Ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, ülserasyon veya delinme diklofenak dahil tüm NSAİ ilaçlarla bildirilmiştir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda uyarıcı bir belirti ya da ciddi gastrointestinal olay hikayesi olsun veya olmasın görülebilir. Bunlar genellikle yaşlı hastalarda daha ciddi sonuçlara yol açar. Eğer DİKLORON alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tıbbi ürün kesilmelidir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda GI kanama riskini artıran diğer faktörler arasında oral kortikosteroid veya antikoagülan kullanımı, NSAİİ tedavisinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması bulunmaktadır. Ölümcül GI olaylar hakkındaki spontan bildirimlerin çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarla ilgili olduğundan, böyle hastaların tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir.

Diklofenak dahil tüm diğer NSAİ ilaçlarla olduğu gibi gastrointestinal (GI) hastalık belirtileri gösteren veya geçmişinde gastrik veya intestinal ülserasyon, kanama ya da perforasyonu düşündüren bir hikayesi olan hastalarda yakın medikal takip zorunludur ve DİKLORON reçetelenirken özel dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ülser öyküsü olan hastalarda ve yaşlılarda NSAİİ dozu arttıkça GI kanama riski artar.

Kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ülser öyküsü olan hastalarda ve yaşlılarda GI kanama riskini azaltmak için, tedaviye etkili en düşük dozda başlanmalı ve devam edilmelidir.

Bu hastalarda ve beraberinde düşük dozda asetilsalisilik asit (ASA) ya da gastrointestinal riski arttıracı başka tıbbi ürünler kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlarla (örn. proton pompa inhibitörleri ya da mizoprostol) kombine tedavi düşünülmelidir.

Başta yaşlılar olmak üzere GI toksisite öyküsü olan hastalar, her türlü alışılmadık abdominal semptomu (özellikle GI kanama) bildirmelidir.

Berberinde, varfarin gibi sistemik kortikosteroidler, antikoagülanlar, asetilsalisik gibi anti-trombosit ajanlar ya da selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi ülserasyon ya da kanama riskini arttıracı ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Klinik tabloları ağırlaşabileceği için ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan hastalarda yakın tıbbi takip yapılmalıdır ve dikkatli olmak gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.8)

#### Hepatik etkiler:

Klinik tabloları ağırlaşabileceği için karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda DİKLORON reçetelendiğinde yakın tıbbi takip yapılmalıdır.

Diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi diklofenak sodyum ile de karaciğer enzimlerinden bir veya birden fazlası yükselebilir. Laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedavinin devam etmesiyle geçici olabilir. NSAİİ'le gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık % 1'inde ALT ve AST seviyelerinde dikkate değer artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümlü sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir. DİKLORON ile uzun süreli tedavi sırasında (örneğin tablet ya da supozituarlar ile), önleyici bir tedbir olarak, hepatik fonksiyonun düzenli olarak izlenmesi gerekir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk sürer veya kötüleşirse, karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse veya diğer bulgular (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse DİKLORON tedavisi kesilmelidir. Diklofenak sodyum kullanımı ile prodromal semptomlar olmaksızın hepatit görülebilir. Hepatik porfirisisi olan hastalarda DİKLORON kullanılırken dikkatli olunmalıdır, çünkü atak tetiklenebilir.

#### Renal Etkiler:

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Böyle hastalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç uygulanması prostaglandin formasyonunda ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da aşikâr renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyon verme riski en yüksek olan hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve ACE inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

Diklofenak dahil NSAİ ilaç tedavisiyle sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiği için, kardiyak ya da böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon öyküsü olan hastalarda, yaşlılarda, diüretikler ya da böbrek fonksiyonunu anlamlı ölçüde etkileyen tıbbi ürünler ile birlikte tedavi edilen hastalarda ve herhangi bir nedenle (örneğin majör cerrahi öncesi ve sonrası) gelişebilen önemli ekstraselüler hacim eksikliği olan hastalarda özel bir dikkat gereklidir (bkz. Bölüm 4.3). Böyle vakalarda DİKLORON kullanıldığında, önleyici tedbir olarak, renal fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. İlaç kesildikten sonra genellikle tedavi öncesi duruma dönülür.

#### İlerlemiş Böbrek Hastalıkları:

DİKLORON'un ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalarda elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda DİKLORON tedavisi önerilmemektedir. Eğer DİKLORON tedavisi başlatılmışsa hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

#### Deri Reaksiyonları:

DİKLORON da dahil olmak üzere NSAİ ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizi de içeren ve bazıları ölümcül olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar en çok

tedavinin erken döneminde bu reaksiyonlar açısından risk altında gibi görünmektedir ve vakaların çoğunda reaksiyon tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır. Cilt döküntüsü ve mukozal lezyonlarının ilk görüldüğü anda ya da aşırı duyarlılığın herhangi bir başka belirtisi ortaya çıktığında DİKLORON kesilmelidir.

**SLE ve Mikst Bağ Doku Hastalığı:**

Sistemik lupus eritematozusu (SLE) ve mikst bağ doku hastalıkları olan hastalarda, aseptik menenjit riski artabilir.

Diklofenak dahil olmak üzere NSAİİ tedavisi ile bağlantılı olarak sıvı tutulumu ve ödem bildirilmiş olduğundan, hipertansiyon ve/veya hafif ila orta konjestif kalp yetmezliği olan hastaların uygun şekilde takip edilmesi ve bu hastalara uygun önerilerde bulunulması gerekmektedir.

**Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Etkiler:**

Diklofenak tedavisine, kardiyovasküler olaylar için önemli risk faktörlerini (örneğin, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, sigara gibi) taşıyan hastalarda, ancak dikkatli bir değerlendirme sonrasında başlanmalıdır. Özellikle yüksek dozda kullanımında (günlük 150 mg) ve uzun süreli tedavilerde bu riskin arttığı görülmüştür. Bu yüzden, diklofenak tedavisinde mümkün olan en kısa tedavi süresi ve en düşük etkili doz tercih edilmelidir. Sağlık mesleği mensuplarının hastaların diklofenak tedavisine devam etme gerekliliğini düzenli olarak tekrar değerlendirmelidir.

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (CV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma gösterilmiştir. COX-2 selektif ve non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek bir risk altında olabilir. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta böyle olay gelişimlerine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptom ve/veya belirtileri ile bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'nin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi GI olay görülme riskini artırmaktadır.

CABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen COX-2 selektif bir NSAİİ üzerinde gerçekleştirilen iki büyük, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (**Kontrendikasyonlar** bölümüne bakınız).

Diklofenakın da dahil olduğu NSAİİ'ler ile özellikle yüksek dozda ve uzun süreli tedavi, ciddi kardiyovasküler trombotik olaylarda (miyokard infarktüsü ve inme dahil) küçük bir artış ile ilişkili olabilir.

Hastalar uyarı vermeksizin görülebilecek ciddi arteriyotrombotik olayların belirti ve semptomları (örn; göğüs ağrısı, nefes darlığı, güçsüzlük, geveleyerek konuşma) açısından tetikte olmalıdır. Hastalara bu tip bir olay durumunda derhal hekime başvurmaları söylenmelidir.

Hematolojik etkiler:

DİKLORON da dahil NSAİİ kullanan hastalarda zaman zaman anemi görülebilmektedir. Bu durum sıvı tutulumu, gizli veya gross GI kan kaybı veya eritropoez sonrası etkinin tam olarak tanımlanmamasına bağlı olabilir.

Diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi, DİKLORON ile uzun süreli tedavi sırasında kan sayımı takibi tavsiye edilir.

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, DİKLORON trombosit agregasyonunu geçici olarak inhibe edebilir. Hemostaz defektleri kanama diyatezi veya hematolojik anormallikleri olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Önceden varolan astım:

Astım hastalarında, mevsimsel alerjik rinit, nazal mukozada şişme (örn; nazal polipler), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ya da solunum sisteminin kronik enfeksiyonları (özellikle alerjik rinit benzeri semptomlarla bağlantılı olarak) olan hastalarda, NSAİ ilaçlarla, astım alevlenmeleri gibi reaksiyonlar (analjezik intoleransı/analjezik astımı olarak da adlandırılır), Quincke ödemi ya da ürtiker diğer hastalardan daha sıktır. Bu nedenle, bu hastalara özel dikkat gösterilmesi önerilir (acil durum için hazırlıklı olma). Bu öneri, başka maddelere alerjik olan, örneğin cilt reaksiyonları, kaşıntı ya da ürtikeri olan hastalar için de geçerlidir.

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarında aspirin kullanımı, ölümle sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyon bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara DİKLORON verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bronşiyal astımı olan hastalarda semptomları alevlendirebileceğinden, DİKLORON'un parenteral yolla kullanılması sırasında özel bir dikkat gereklidir.

Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlarla olduğu gibi, diklofenak ile ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. DİKLORON aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gösteren astımlı hastalarda oluşmaktadır (**Kontrendikasyonlar** ve **Önlemler – Astım** bölümlerine bakınız).

Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, DİKLORON de farmakodinamik özelliklerinden dolayı, enfeksiyonun belirti ve bulguları maskeleyebilir.

Kadınlarda fertilitite:

DİKLORON kullanımı, kadın fertilitatesini olumsuz etkiler ve hamile kalmaya çalışan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Hamile kalmada zorlanan veya kısırlık incelemesinden geçmekte olan kadınlarda DİKLORON kullanımının durdurulması düşünülmelidir.

Geriyatrik hastalar:

Yaşlı hastalarda, temel tıbbi esaslara dikkat edilmelidir. Özellikle, çelimsiz/güçsüz veya vücut ağırlığı düşük olan yaşlı hastalara etkili en düşük doz verilmesi tavsiye edilir.

DİKLORON'un kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidin aniden durdurulması hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.

DİKLORON'un [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının tanınmasında önemli olan bu belirtilerin faydasını azaltabilir.

DİKLORON tabletleri laktoz içerir ve bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve etkileşim şekilleri**

DİKLORON'un selektif sikloksijenaz-2 inhibitörleri de dahil diğer sistemik NSAİİ'lerle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Aşağıdaki etkileşimler, DİKLORON tabletler ve/veya diklofenakın diğer farmasötik formları ile gözlemlenenleri içermektedir.

Göz önünde bulundurulması gereken gözlenmiş etkileşimler:

Güçlü CYP2C9 inhibitörleri:

Diklofenak metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle doruk plazma konsantrasyonunda ve diklofenak maruziyetinde önemli bir artışla sonuçlanabileceğinden diklofenak güçlü CYP2C9 inhibitörleri (vorikonazol gibi) ile birlikte reçete edildiğinde dikkat edilmesi önerilir.

Lityum:

NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klirensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu % 15 artmış ve renal klirens yaklaşık % 20 azalmıştır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibe edilmesine



bağlanmaktadır. Dolayısıyla, NSAİİ'ler ve lityum eş zamanlı olarak verildiğinde hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir. Birlikte kullanıldığında diklofenak, lityumun plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Serum lityum düzeyinin takibi önerilir.

**Digoksin:**

Birlikte kullanıldığında diklofenak, digoksinin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Serum digoksin düzeyinin takibi önerilir.

**Diüretikler ve antihipertansif ajanlar:**

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, diklofenak'ın diüretikler ya da antihipertansif ajanlarla (örn. beta-blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri) birlikte kullanılması antihipertansif etkilerinde bir azalmaya neden olabilir. Bu nedenle, kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır ve özellikle yaşlılarda olmak üzere hastaların kan basınçları periyodik olarak takip edilmelidir. Hastalar uygun bir şekilde hidrate edilmeli ve yüksek nefrotoksosite nedeniyle özellikle diüretikler ve ACE inhibitörleri ile eşzamanlı olarak kullanmaya başlanmasının ardından ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonunun takibine önem verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

**Siklosporin ve Takrolimus:**

Diklofenak, diğer NSAİ ilaçlar gibi renal prostaglandinler üzerine etkisiyle siklosporinin nefrotoksitesini artırabilir. Bu nedenle, siklosporin almayan hastalarda kullanılan doza göre daha düşük dozlarda verilmelidir. NSAİ ilaçların takrolimus ile birlikte kullanılması nefrotoksitesinin olası risk artışına neden olabilir. Bu, kalsinörin ve NSAİ ilaçların her ikisinin de renal antiprostaglandin etkileri aracılığıyla olabilir.

**Hiperkalemiye neden olduğu bilinen ilaçlar:**

Potasyum tutucu diüretikler, siklosporin, takrolimus ve trimetoprim ile eş zamanlı tedavi serum potasyum düzeylerinin artması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, serum potasyum düzeyleri sıkça kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

**Kinolon türevi antibakteriyel ilaçlar:**

NSAİ ilaçlarla kinolonların birlikte kullanılmalarından kaynaklanmış olabilen izole konvülsiyon bildirimleri bulunmaktadır. Bu durum, daha önce epilepsi veya konvülsiyon öyküsü olan ve olmayan hastalarda meydana gelebilir. Dolayısıyla, zaten bir NSAİİ alan hastalarda bir kinolon kullanımı düşünüldüğünde dikkatli olunmalıdır.

**Furosemid:**

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, Diklofenak kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (**Önlemler, Renal Etkileri** bölümüne bakınız) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Diğer NSAİ İlaçlar ve kortikosteroidler:

Diklofenak ve diğer sistemik NSAİ ilaçlar ya da kortikosteroidlerin birlikte uygulanması gastrointestinal istenmeyen etkilerin sıklığını artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar:

Birlikte uygulanmaları kanama riskini artırabileceği için dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışmalarda DİKLORON'un, antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olduğuna dair bir işaret olmamasına rağmen, DİKLORON ve antikoagülanları birlikte alan hastalarda, çok ender olarak kanama riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle böyle hastaların dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Varfarin:

Varfarin ve NSAİ'lerin GI kanamaları üzerindeki etkisi sinerjik özelliktedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi GI kanaması geçirme riski bu iki ilacı tek başlarına kullanan hastalara göre daha yüksektir.

Aspirin:

DİKLORON aspirinle birlikte verildiğinde, serbest DİKLORON klirensi değişmeye de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİ'lerde olduğu gibi, diklofenak ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını artırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar):

Diklofenak sodyum dahil sistemik NSAİ ilaçlar ve SSRI'ların birlikte uygulanmaları gastrointestinal kanama riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Antidiyabetikler:

Klinik çalışmalar diklofenakın oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte, onların klinik etkilerini etkilemeksizin verilebileceğini göstermiştir. Ancak, çok ender olarak diklofenak ile tedavi sırasında antidiyabetik ilaçların dozunu ayarlamayı gerektirecek hipoglisemik ve hiperglisemik etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte uygulanmaları sırasında önlem olarak kan glukozu düzeyinin takibi önerilir.

Metotreksat:

NSAİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini artırabileceğini gösterir. NSAİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır. Diklofenak dahil NSAİ ilaçlar, metotreksat tedavisinden önceki veya sonraki 24 saat içinde verildiğinde dikkat edilmesi önerilir. Çünkü, metotreksatın kandaki konsantrasyonları yükselebilir ve toksisitesi artabilir.

Kolestipol ve kolestiramin:

Bu ajanlar diklofenak emilimini geciktirebilir veya azaltabilir. Dolayısıyla, diklofenak uygulamasının kolestipol/kolestiramin uygulamasından en az bir saat önce veya 4 ila 6 saat sonra gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Mifepriston:

NSAİ ilaçlar mifepristonun etkisini azalttığından, mifepriston kullanımından sonra 8-12 gün NSAİ ilaçlar kullanılmamalıdır.

Fenitoin:

Diklofenak ile eş zamanlı fenitoin kullanımında, fenitoine maruziyette artış beklendiğinden, fenitoin plazma konsantrasyonu takip edilmelidir.

Kardiyak glikozidler:

Hastalarda kardiyak glikozidler ve NSAİ'lerin eşzamanlı kullanımı kalp yetmezliğini kötüleştirebilir, GFR'yi azaltabilir ve plazma glikozid düzeylerini artırabilir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

İlk iki trimesterde C, son trimesterde D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için herhangi bir öneride bulunmayı tavsiye eden veri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Diğer NSAİ'lerle olduğu gibi diklofenak sodyumun, gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri (örn. uterus tembelliği ve/veya duktus arteriyosusun erken kapanma olasılığı) bulunmaktadır. Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, erken gebelikte bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra, düşük ve/veya kalp malformasyonu ve gastroşizis riskinde bir artış olduğunu düşündürmektedir. Kardiyovasküler malformasyon için mutlak risk % 1'den daha düşük bir değerden yaklaşık %1,5'e yükselmiştir.

Riskin, tedavinin dozu ve süresi ile arttığı düşünülmektedir. Hayvanlarda, bir prostaglandin sentez inhibitörü uygulamasının, implantasyon öncesi ve sonrasındaki kaybın ve embriyo-fetal ölümlerin artmasına neden olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca, organogenetik dönemde bir prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler olanlar dahil çeşitli malformasyonların insidansının arttığı bildirilmiştir. DİKLORON, gebe kalmayı deneyen bir kadın tarafından kullanılıyorsa veya gebeliğin 1. Trimesterinde bulunan bir kadın tarafından kullanılıyorsa, doz olabildiğince düşük tutulmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde tüm prostaglandin sentez inhibitörleri fetusu aşağıdaki durumlara maruz bırakabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon ile birlikte)
- Renal disfonksiyon; oligo-hidroamniyoz ile birlikte böbrek yetmezliğine ilerleyebilir.

Ayrıca anne ve yenidoğanı, gebelik döneminin sonunda aşağıdaki durumlara maruz bırakabilir:

- Kanama zamanında olası uzama; çok düşük dozlarda bile meydana gelebilen bir anti-agregan etki
- Gecikmiş ya da uzamış doğuma yol açacak şekilde rahim kasılmalarının inhibisyonu

Sonuç olarak DİKLORON, gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

Diğer NSAİ ilaçlar gibi diklofenak anne sütüne az miktarda geçmektedir. Bu nedenle, bebekteki istenmeyen etkileri önlemek için laktasyon sırasında DİKLORON uygulanmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Diğer NSAİ ilaçlar gibi DİKLORON kullanımı dişi doğurganlığını bozabilir. Gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmez. Gebe kalmada zorluklar yaşayan ya da infertilite açısından araştırılmakta olan kadınlarda DİKLORON'un kesilmesi düşünülebilir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

DİKLORON kullanırken görme bozuklukları, baş dönmesini de içeren sersemlik hali, vertigo, uyku hali ya da diğer merkez sinir sistemi bozuklukları yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmamalıdır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalardan ve/veya spontan bildirimlerden ve literatürden elde edilen advers ilaç reaksiyonları MeDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfında advers ilaç reaksiyonları en sık olan önce gelecek şekilde sıklıklarına göre sıralanmıştır. Her bir sıklık grubunda, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir. Ayrıca, her advers ilaç reaksiyonu için uygun sıklık kategorisi aşağıdaki şekildedir (CIOMS III):

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).

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler, diklofenak tabletler ve/veya kısa ya da uzun süreli kullanımda diğer diklofenak farmasötik formları için bildirilenleri içermektedir.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok seyrek: Enjeksiyon yerinde abseler.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni, anemi (hemolitik ve aplastik anemi dahil), agranülositoz

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık, anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar (hipotansiyon ve şok dahil)

Çok seyrek: Anjiyoödem (yüz ödemi dahil)

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Dezoryantasyon, depresyon, uykusuzluk, kabus görme, irritabilite, psikotik bozukluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Uyku hali, yorgunluk

Çok seyrek: Parestezi, hafıza bozukluğu, konvülsiyon, anksiyete, titreme, aseptik menenjit, disgözi, serebrovasküler olay

Bilinmiyor: Konfüzyon, halüsinasyon, duygu bozukluğu, halsizlik

### **Göz hastalıkları**

Çok seyrek: Görme bozukluğu, bulanık görme, çift görme

Bilinmiyor: Optik Nörit

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Vertigo

Çok seyrek: Kulak çınlaması, işitmede zayıflama

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan\*: Miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, palpasyonlar, göğüs ağrısı

### **Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon, vaskülit

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Astım (dispne dahil)

Çok seyrek: Pnömonit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, dispepsi, abdominal ağrı, gaz, anoreksi

Seyrek: Gastrit, gastrointestinal kanama, hematemez, kanlı diyare, melena, gastrointestinal ülser (kanamalı veya kanamasız - perforasyon ile veya perforasyon olmaksızın ve bazen – özellikle yaşlılarda – ölüm ile sonuçlanabilecek), proktit

Çok seyrek:	Kolit (hemorajik kolit ve ülseratif kolit veya Crohn hastalığının alevlenmesi dahil), kabızlık, stomatit, glossit, özofagus bozukluğu, diyafraam benzeri intestinal darlıklar, pankreatit
Bilinmiyor:	İskemik kolit

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın:	Transaminazlarda artış
Seyrek:	Hepatit, sarılık, karaciğer bozukluğu
Çok seyrek:	Fulminan hepatit, hepatik nekroz, karaciğer yetmezliği

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın:	Döküntü.
Seyrek:	Ürtiker.
Çok seyrek:	Büllöz dermatit, egzema, eritem, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), ekfoliyatif dermatit, alopesi, ışığa duyarlılık reaksiyonu, purpura, Henoch-Schonlein purpura, kaşıntı.

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok seyrek:	Akut böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom, tubulointerstisyel nefrit, renal papiller nekroz.
-------------	---

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Çok seyrek:	İmpotans
-------------	----------

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Seyrek:	Ödem
---------	------

\* Sıklık yüksek bir dozla (150 mg/gün) uzun dönem tedavi verilerini yansıtır.

### **Seçili advers ilaç reaksiyonlarının açıklaması**

#### **Arteriyotrombotik olaylar**

Meta-analiz ve farmakoepidemiolojik veriler, özellikle yüksek dozda (günlük 150 mg) ve uzun dönem tedavi sırasında diklofenak kullanımı ile ilişkili olarak arteriyotrombotik olaylar riskinde (örneğin miyokard enfarktüsü) küçük bir artışa işaret etmektedir (bkz. bölüm 4.4.).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

## 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

### Semptomlar

Diklofenak doz aşımına bağlı tipik bir klinik tablo yoktur. Doz aşımı, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, epigastrik ağrı, gastrointestinal kanama, diyare, baş dönmesi, uyuşukluk, oryantasyon bozukluğu, eksitasyon, koma, baygınlık hissi, kulak çınlaması veya konvülsiyon gibi semptomlara neden olabilir. Ciddi zehirlenme durumunda, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı mümkündür.

### Terapötik önlemler

Diklofenak dahil NSAİ ilaçlarla akut zehirlenmenin tedavisi, esas olarak destekleyici önlemler ve semptomatik tedaviden ibarettir. Hipotansiyon, böbrek yetmezliği, konvülsiyon, gastrointestinal bozukluk ve solunum depresyonu gibi komplikasyonlara karşı destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanır.

Proteinlere yüksek oranda bağlanmaları ve yaygın metabolizmaları nedeniyle NSAİ ilaçların eliminasyonunda muhtemelen zorlu diürez, diyaliz veya hemoperfüzyon gibi özel önlemler yardımcı değildir.

Potansiyel bir toksik aşırı dozun alımından sonra aktif kömür kullanımı ve hayatı tehdit edici potansiyele sahip dozun alımından sonra gastrik dekontaminasyon (örn. kusma, gastrik lavaj) düşünülebilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuar ve anti-romatizmal ürünler, non-steroidler, asetik asit türevleri ve ilişkili maddeler

ATC kodu: M01A B05

### Etki mekanizması

DİKLORON belirgin antiromatizmal, antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip, nonsteroidal yapıda bir bileşim olan diklofenak sodyum içerir. Deneysel olarak da gösterildiği üzere, prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu diklofenakın etki mekanizması için esas kabul edilmektedir. Prostaglandinler enflamasyon, ağrı ve ateş oluşumunda majör rol oynarlar.

Diklofenak sodyum, *in vitro* olarak, insan vücudunda erişilenlere eşdeğer konsantrasyonlarda, kıkırdakta proteoglikan biyosentezini baskılamaz.

### Farmakodinamik etkiler

DİKLORON, romatizmal hastalıklarda kullanıldığında, diklofenak sodyum antiinflamatuar ve analjezik özellikleriyle dinlenme ve hareket halinde ortaya çıkan ağrı, sabah sertliği ve eklemelerde şişme gibi belirti ve bulguları belirgin bir şekilde ortadan kaldırır ve aynı zamanda fonksiyonel düzelme sağlar.

Travma sonrası ve postoperatif enflamatuvar durumlarda, DİKLORON, hem spontan ağrıyı hem de harekete bağlı ağrıyı hızla dindirir ve enflamasyona bağlı şişliği ve yarada gelişen ödemi azaltır.

Klinik çalışmalarda diklofenak sodyumun romatizmal kökenli olmayan orta derecede ve şiddetli ağrılarda da belirgin analjezik etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca klinik çalışmalar, primer dismenorede diklofenak sodyumun ağrıyı dindirdiğini ve kanama derecesini azalttığını göstermiştir.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler:**

#### **Emilim:**

Diklofenak, mideden geçtikten sonra enterik kaplı tabletlerden tamamen emilir. Emilim hızlı olmasına rağmen, tabletlerin enterik kaplı olmasından dolayı etkinin başlaması gecikebilir.

$1,48 \pm 0,65$  mcg/ml ( $1,5$  mcg/ml =  $5$  mcmol/l) olan ortalama doruk plazma konsantrasyonuna  $50$  mg'lık bir tabletin alınmasından yaklaşık  $2$  saat sonra erişilir.

Tablet yemekle veya yemekten sonra alındığında, yemekten önce alınmasına göre mideden daha yavaş geçer, fakat emilen diklofenak miktarı değişmez.

Karaciğerden ilk geçişinde ("ilk geçiş" etkisi) diklofenakın yaklaşık yarısı metabolize edildiği için, oral veya rektal verilmesini takiben konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan, aynı dozun parenteral yolla verilmesini takiben elde edilenin yaklaşık yarısıdır.

Tekrar eden dozlarda verildikten sonra farmakokinetik davranışı değişmez. Tavsiye edilen doz aralıklarına uyulduğu takdirde birikim meydana gelmez.

#### **Dağılım:**

Diklofenak, başta albümin olmak üzere (%  $99,4$ ), serum proteinlerine %  $99,7$  oranında bağlanır. Sanal dağılım hacmi  $0,12-0,17$  l/kg'dır.

Diklofenak sinovyal sıvıya geçer. Plazmada doruk konsantrasyona ulaştıktan  $2$  ila  $4$  saat sonra, sinovyal sıvıda maksimum konsantrasyonlara erişir. Sinovyal sıvıdan eliminasyon yarı ömrü  $3$  ila  $6$  saattir. Doruk plazma düzeylerine eriştikten  $2$  saat sonra, sinovyal sıvıda etkin madde konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksek düzeye ulaşır ve  $12$  saat boyunca plazmadakinden daha yüksek kalır.

Emziren bir annenin sütünde düşük konsantrasyonda ( $100$  ng/ml) diklofenak saptanmıştır. Anne sütü alan bir bebeğin midesine giren tahmini miktar  $0,03$  mg/kg/gün dozuna eşdeğerdir.



### Biyotransformasyon:

Diklofenakın biyotransformasyonu, kısmen esas molekülün glukuronidasyonu, fakat esas olarak, çoğu glukuronid konjugatlarına dönüşen, çeşitli fenolik metabolitlerin (3'-hidroksi-, 4'-hidroksi-,5-hidroksi, 4',5-dihidroksi- ve 3' hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) elde edildiği, tek ve multipl hidroksilasyonu ve metoksilasyonu ile olur. Bu fenolik metabolitlerin ikisi diklofenaktan çok daha az derecede de olsa biyolojik olarak, aktiftir.

### Eliminasyon:

Diklofenakın plazmadan total sistemik klirensi  $263 \pm 56$  ml/dak. (Ort değer  $\pm$  SD)'dir. Plazmadaki terminal yarı ömrü 1 ila 2 saattir. Metabolitlerin 4' ü (aktif olan 2 metabolit de dahil) 1-3 saatlik kısa plazma yarı ömrüne sahiptir. Bir metabolitin (3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) plazma yarı ömrü çok daha uzundur. Ancak, bu metabolit hemen hemen inaktiftir.

Verilen dozun yaklaşık % 60'ı esas molekülün glukuronid konjugatı şeklinde ve çoğu glukuronid konjugatlarına dönüşen metabolitleri halinde idrarla atılır. % 1'inden daha azı değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Dozun geri kalan kısmı, metabolitleri halinde safra yoluyla feçesle atılır.

### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Emilen miktar doz ile lineer olarak ilişkilidir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, mutad dozlarda uygulandığında, tek doz kinetiğine göre değişmemiş aktif maddenin birikmediği gösterilmiştir. Kreatinin klirensi 10 ml/dak' nın altına düştüğünde hidroksi metabolitlerin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerinkinden yaklaşık 4 kat daha fazladır. Bununla beraber, metabolitler safra vasıtasıyla uzaklaştırılırlar.

#### Karaciğer yetmezliği:

Kronik hepatiti veya dekompanse olmayan sirozu olan hastalarda, diklofenakın kinetiği ve metabolizması karaciğer hastalığı olmayan hastalardaki ile aynıdır.

#### Pediyatrik popülasyon:

Eşdeğer dozların (mg/kg vücut ağırlığı) verilmesinden sonra çocuklarda elde edilen plazma konsantrasyonları, erişkinlerde erişilene benzer.

#### Geriyatrik popülasyon:

İlacın emilimi, metabolizması veya atılımında yaşa bağlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

#### Klinik çalışmalar:

Diklofenak, uzun zamandır kullanılmakta olan, klinik verileri iyi bilinen bir üründür.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Diklofenak ile yapılan akut ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları ve genotoksisite, mutajenite ve karsinojenite çalışmalarından elde edilen prelinik veriler önerilen terapötik dozlarda insanlara özel herhangi bir zararın olmadığını göstermiştir. Standart prelinik hayvan çalışmalarında diklofenak'ın fare, sıçan ya da tavşanlarda teratojenik bir potansiyele sahip olduğunu gösteren bir kanıt saptanmamıştır.

Diklofenak, ebeveyn sıçanlarda doğurganlık üzerinde etki göstermemiştir. Maternal toksik dozlarda minimal fetal etkileri dışında ceninin de prenatal, perinatal ve postnatal gelişimini etkilememiştir.

NSAİİ verilmesi (diklofenak dahil), tavşanlarda ovulasyonu ve sıçanlarda implantasyon ve plasantasyonu inhibe etmiş, hamile sıçanlarda duktus arteriusun erken kapanmasına sebep olmuştur. Sıçanlarda diklofenak maternal toksik dozları distosi, uzamış gestasyon, fetal sağkalımda düşüş ve intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili olmuştur. Diklofenakın hem üreme parametreleri ve doğum hem de rahim içi duktus arterius daralması üzerindeki zayıf etkileri prostoglandin sentez inhibitörleri sınıfının farmakolojik sonuçlarıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Nişasta

Polivinil pirolidon K25

Kolloidal silikon dioksit

Talk

Magnezyum stearat

### **Film kaplama maddeleri**

Polietilen glikol 6000

Eudragit L-30-D-55

Talk

Simetikon Q7-2587

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

48 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

**6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Bir yüzü Őeffaf PVDC, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo kaplı blisterler.  
Her karton kutu 20 ve 30 tablet içermektedir.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

DEVA HOLDİNG A.Ő.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece /İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

144/61

**9. İLK RUHSAT TARİHİ - RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 24.05.1988

Son yenileme tarihi:

**10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**