

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Clodifen 75 mg/ 3 ml IM Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Diklofenak sodyum 75 mg (her bir ampul: 3 ml)

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol 200 mg/ml

Benzil alkol 40 mg/ml

Sodyum metabisülfid 3 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul

Berrak, hafif sarı renkli, partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Romatizmanın enflamatuvar ve dejeneratif şekillerinin alevlenmesi: romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteoartrit, spondilartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma,
- Akut gut atakları,
- Renal kolik ve safra koliği,
- Travma sonrası ve postoperatif ağrılı enflamasyon ve şişlik.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Genel bir öneri olarak, doz kişiye göre ayarlanmalı ve olası en kısa süreyle en düşük etkin doz verilmelidir.

Doz, genellikle günde 75 mg'lık bir ampuldür, üst dış kadrana intragluteal enjeksiyon olarak derine uygulanır. Ciddi durumlarda (örneğin; kolik) günlük doz istisnai olarak birkaç saat ara ile 75 mg'lık iki enjeksiyona (her bir kalçaya birer tane) çıkarılabilir. Alternatif olarak, günde en fazla 150 mg vermek koşuluyla, günde 75 mg'lık 1 ampul, diklofenak sodyumun diğer formlarıyla (tablet, süpozitivar) kombine edilebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

CLODİFEN ampul, 2 günden daha uzun süre uygulanmamalıdır. Gerekirse, tedaviye diklofenak sodyum tablet veya CLODİFEN süpozitivar ile devam edilebilir.

Uygulama şekli:

İntramüsküler enjeksiyon, üst dış kadrana intragluteal enjeksiyon olarak derine uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliğinde (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar) kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Doz gücünden dolayı, CLODİFEN ampul çocuklar için uygun değildir (Bkz. Bölüm 5.2). CLODİFEN prematüre bebeklere ve yeni doğanlara verilmemelidir. Benzil alkol bebekler ve 3 yaşa kadar olan çocuklarda toksik ve anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir.

Geriyatrik popülasyon:

İlacın emilimi, metabolizması veya atılmasında yaşa bağlı farklılık gözlenmemiştir. Bu nedenle yaşlı hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, sodyum metabisülfite ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Aktif gastrit veya intestinal ülser, kanama ya da perforasyonda,
- Gebeliğin son trimesterinde (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon)
- Ciddi karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliğinde (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) kontrendikedir.
- CLODİFEN, aspirin ve diğer NSAİİ kullanımını sonrası astım, ürtiker veya alerjik tip

reaksiyon gelişim hikâyesi bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar gelişebildiği bildirilmiştir.

- Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (UYARILAR bölümüne bakınız).
- İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve konjestif kalp yetmezliği (NYHA sınıflandırması II-IV) durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

NSAİİ'ler 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.

CLODİFEN koroner arter by-pass greft cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) riskler

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi Gİ advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler.

Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Uyarılar

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

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. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. 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 Gİ olay görülme riskini artırmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

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.

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak sodyum da hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da kardiyovasküler olaylar riskinin artmasına neden olabilir. Tiazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedavi yanıtları bozulabilir. Diklofenak sodyum da dahil NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diklofenak sodyum tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

Diklofenak sodyum dahil NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle, CLODİFEN sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler-Gİ ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:

Diklofenak dahil NSAİİ'ler, mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi fatal olabilen ciddi Gİ advers etkilere neden olabilir. Bu ciddi advers etkiler NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda uyarıcı bir belirti ile veya belirti olmadan, tedavi sırasında herhangi bir zamanda oluşabilir. Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ

advers olay geliştiren her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, büyük kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2 ila %4'ü arasında meydana geldiği görölmektedir. Bu eğilimlerin zaman içinde sürmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay geliştirme olasılığını arttırmaktadır. Ne var ki, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesi olan hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan ęalıřmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesi olan hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama geliştirme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. Ülser hikayesine ek olarak yapılan ęalıřmalarda, Gİ kanama riskini arttırabilecek aşağıdakiler gibi birlikte uygulanan bir ęok tedavi ve komorbiditeye yol ağabilecek bir ęok durum tanımlanmıştır: oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagölanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol bağımlılığı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması. Fatal Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların ęođu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalar tarafından bildirilmiştir; bu nedenle bu popölyasyonda tedavi uygulanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİİ dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve doktorlar NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenilirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı ve ek bir tedaviye başlanmalıdır. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri iğermeyen alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Renal etkiler:

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

İlerlemiş böbrek hastalıkları:

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

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, diklofenak ile ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. CLODİFEN 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 (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Önlemler – Astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır. Sodyum metabisülfidin varlığı, izole aşırı duyarlık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir.

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, CLODİFEN de farmakodinamik özelliklerinden dolayı, enfeksiyonun semptom ve belirtilerini maskeleyebilir.

Deri reaksiyonları:

Diklofenak da dahil olmak üzere NSAİ ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN) de içeren ve bazıları öldürücü olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu ciddi olaylar uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk meydana geldiğinde diklofenak sodyum kullanımı durdurulmalıdır. Hastalar en çok tedavinin erken döneminde bu reaksiyonlar açısından risk altında gibi görünmektedir ve vakaların çoğunda reaksiyon tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır.

Hamilelik:

Gebeliğin geç dönemlerinde duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabileceğinden diğer NSAİİ'ler gibi CLODİFEN kullanımından kaçınılmalıdır.

Önlemler

Genel:

Sinerjistik yararları ortaya koyan herhangi bir kanıtın olmaması ve ilave istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle CLODİFEN'in, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörler de dahil olmak üzere NSAİ ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

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

CLODİFEN'in 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.

CLODİFEN'in [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarını tanıda kullanılan bu tanısal belirtilerin faydasını azaltabilir.

Hepatik etkiler:

Durumları şiddetlenebileceği için karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda CLODİFEN reçetelendiğinde yakın medikal takip yapılmalıdır.

Diklofenak sodyum da dâhil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile 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.

CLODİFEN ile uzun süreli tedavi sırasında, bir ihtiyat tedbiri olarak, hepatik fonksiyonun düzenli olarak izlenmesi gerekir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sürer veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse CLODİFEN ile tedavi kesilmelidir. Prodromal semptomlar olmaksızın diklofenak kullanımı ile hepatit görülebilir.

Hepatik porfirisi olan hastalarda CLODİFEN kullanılırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bir atağı tetikleyebilir.

Hematolojik etkiler:

CLODİFEN de dâhil NSAİİ kullanan hastalarda zaman zaman anemi görülebilmektedir. Bu durum sıvı tutulumu, gizli veya belirgin Gİ kan kaybı veya eritropoez sonrası etkinin tam olarak tanımlanmamasına bağlı olabilir. CLODİFEN de dâhil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden advers şekilde etkilenebilecek hastalar CLODİFEN kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan 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), astım alevlenmeleri gibi NSAİİ ilaçlarla reaksiyonlar (analjeziklere tahammülsüzlük/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 hazır olma). Bu durum, başka maddelere alerjik olan, örneğin cilt reaksiyonları, kaşıntı ya da ürtiker bulunan hastalar için de geçerlidir.

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

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

Gastrointestinal etkiler:

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

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

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

Başta yaşlılar olmak üzere Gİ toksisite öyküsü olan hastalar, her türlü alışılmadık abdominal semptomu (özellikle Gİ kanama) bildirmelidir. Beraberinde, sistemik kortikosteroidler, antikoagülanlar, 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 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Durumları şiddetlenebileceği için ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan hastalarda yakın medikal takip yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Renal etkiler:

Diklofenak dâhil NSAİ ilaç tedavisiyle sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiği için, kardiyak ya da böbrek fonksiyon bozukluğu ve/veya hipertansiyon öyküsü olan hastalarda, yaşlılarda, diüretikler ya da böbrek fonksiyonunu anlamlı ölçüde etkileyen tıbbi ürünler ile birlikte tedavi edilen hastalarda, örnek olarak pre ve postoperatif dönemlerde veya herhangi bir nedenle gelişebilen önemli ekstraselüler hacim eksikliği olan hastalarda özel bir dikkat gereklidir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Böyle vakalarda CLODİFEN kullanıldığında, ihtiyat tedbiri olarak, renal

fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Genellikle tedavi kesildikten sonra tedavi öncesi duruma dönülür.

Hastalar için bilgi

Hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında aşağıda belirtilen noktalar ile ilgili bilgilendirilmelidir.

- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, CLODİFEN, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek miyokard infarktüsü veya inme gibi ciddi KV yan etkilere neden olabilir. Ciddi KV yan etkiler herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, zayıflık, konuşmada bozulma gibi semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Kardiyovasküler etkiler)
- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, CLODİFEN, Gİ rahatsızlığa ve nadiren de hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek ülser ve kanama gibi ciddi Gİ yan etkilere neden olabilir. Ciddi Gİ sistem ülserasyonu ve kanaması herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar ülserasyon ve kanamanın semptom ve bulguları açısından dikkatli olmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Gastrointestinal etkiler-Ülserasyon, kanama ve perforasyon riski)
- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, CLODİFEN, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek eksfoliyatif dermatit, SJS ve TEN gibi ciddi dermatolojik yan etkilere neden olabilir. Ciddi deri reaksiyonları herhangi bir uyarı olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar deri döküntüsü ve kabarcık, ateş semptom ve bulguları veya kaşıntı gibi hipersensitivitenin diğer bulguları açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Hastalarda herhangi bir döküntü gelişirse hemen ilacı kesmeleri ve mümkün olduğunca çabuk hekimine danışması tavsiye edilmelidir.
- Açıklanamayan bir kilo artışı veya ödeme ait semptom ve bulguyu hastalar hızlıca hekimlerine bildirmelidir.
- Hastalar hepatotoksisitenin semptom ve bulguları açısından bilgilendirilmelidir (bulantı, yorgunluk, letarji, pruritus, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve soğuk algınlığı benzeri

semptomlar). Bunlar oluştuğu takdirde, hastalar tedaviyi sonlandırmalı ve hızlı medikal tedavi almalıdır.

- Hastalar anafilaktik reaksiyonun bulguları açısından bilgilendirilmelidir (nefes almada gllk, yüz ve boğazın şişmesi). Bunlar oluştuğunda, hastalar hızlıca acil servise gitmeleri konusunda uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 zel kullanım uyarıları ve nlemleri).
- Gebeliğin son döneminde, diğer NSAİ ilaçlar gibi, diklofenak alınmamalıdır nk duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir.

Laboratuvar testleri:

Ciddi GI sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler GI kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (r. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer test sonuçları anormal çıkarsa ya da kötüleşirse CLODİFEN alımı durdurulmalıdır.

CLODİFEN benzil alkol içerdiğinden prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

CLODİFEN sodyum metabisülfit içerdiğinden, nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları ve bronkospazma neden olabilir.

CLODİFEN propilen glikol içerdiğinden alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki etkileşimler, CLODİFEN ampul' ve/veya diklofenak'ın diğer farmasötik formları ile gzlemlenenleri içermektedir.

ADE-inhibitörleri:

Mevcut raporlarda, NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ADE inhibitörleriyle birlikte kullanan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Lityum:

NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klerens 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.

Diüretikler ve antihipertansif ajanlar:

Diğer NSAİİ ilaçlar gibi, diklofenak'ın diüretikler ya da antihipertansif ajanlarla (örn. beta-blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) 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 ADE inhibitörleri ile eşzamanlı olarak başladıktan sonra ve daha sonra da periyodik olarak böbrek fonksiyonunun takibine önem verilmelidir. Potasyum tutucu ilaçlarla birlikte kullanıldığında, serum potasyum düzeylerinde artış olabilir. Bu nedenle, serum potasyum düzeyleri sık sık izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 etkinliğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Kardiyak glikozidler:

NSAİİ ilaçlar ve kardiyak glikozidlerin birlikte kullanılması kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, GFR'yi azaltabilir ve plazma glikozid seviyesini arttırabilir.

Digoksin:

Digoksin ile birlikte kullanıldığında diklofenak, digoksinin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Serum digoksin düzeyinin takibi önerilir.

Diğer NSAİ İlaçlar ve kortikosteroidler:

Diğer NSAİ ilaçlar ve kortikosteroidler ile diklofenakın birlikte uygulanması gastrointestinal istenmeyen etkilerin sıklığını arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antikoagülanlar ve anti-trombosit ajanlar:

Antikoagülanlar ve anti-trombosit ajanlar ile birlikte uygulandığında kanama riskini arttırdığı için dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Klinik çalışmalarda diklofenak'ın antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, CLODİFEN ve antikoagülanları birlikte alan hastalarda, çok ender durumlarda kanama riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle böyle hastaların dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Varfarin:

Varfarin ve NSAİİ'lerin GI kanamalar üzerindeki etkisi sinerjistik özelliktedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi GI kanama geçirme riski bu iki ilacı tek başlarına kullanan hastalara göre daha yüksektir.

Aspirin:

CLODİFEN aspirinle birlikte verildiğinde, serbest CLODİFEN klerensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını arttırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörler (SSRI):

Diklofenak dâhil sistemik NSAİ ilaçların SSRI'larla birlikte uygulanmaları gastrointestinal kanama riskini arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antidiyabetikler:

Klinik çalışmalar diklofenak sodyumun 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:

NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini arttırabileceğini gösterir. NSAİİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkati olunmalıdır.

NSAİ ilaçların metotreksat ile tedaviden 24 saatten daha az bir zaman önce veya sonra verilmesine dikkat edilmesi önerilir. Çünkü metotreksatın kandaki konsantrasyonları yükselebilir ve toksisitesi artabilir.

Siklosporin ve Takrolimus:

Diklofenak diğer NSAİİ ilaçlar gibi renal prostaglandinler üzerine etkisiyle siklosporinin nefrotoksitesini arttırabilir. Bu nedenle, siklosporin almayanlara göre daha düşük dozlarda verilmelidir. NSAİ ilaçların takrolimus ile birlikte kullanılması nefrotoksitenin olası risk artışına neden olabilir. Bu, kalsineurin ve NSAİ ilaçların her ikisinin renal antiprostaglandin etkileri aracılığıyla olabilir.

Kinolon türevi antibakteriyel ilaçlar:

NSAİ ilaçlarla kinolonların birlikte kullanılmalarından dolayı çok ender olarak konvülsiyonlar bildirilmiştir.

Mifepriston:

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

Güçlü CYP2C9 inhibitörleri:

Diklofenak ile aktif CYP2C9 inhibitörleri (sülfınpirazon ve vorikonazol gibi) birlikte reçete edildiğinde dikkat edilmesi önerilir, bu pik plazma konsantrasyonunda önemli bir artışa neden olabilir ve diklofenak metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle diklofenak maruziyeti ile sonuçlanabilir.

Fenitoin:

Diklofenak ile eş zamanlı fenitoin kullanımında, fenitoine maruziyetteki beklenen artış nedeniyle, fenitoin plazma konsantrasyonu takip edilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C/D (3.trimesterde)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Gebe kalmakta zorlanan ya da kısırlık açısından inceleme altında olan kadınlarda CLODİFEN tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

Gebelik dönemi

Diklofenak sodyum için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

Bu nedenle CLODİFEN, gerekli olmadıkça (anneye potansiyel yararları fetus için riskleri aşmadığı sürece) gebeliğin ilk iki trimesteri sırasında kullanılmamalıdır.

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi diklofenak sodyumun, gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri (örn. uterus tembelliği ve/veya duktus arteriosusun erken kapanma olasılığı) bulunmaktadır.

Bu nedenle CLODİFEN, gerekli olmadıkça üçüncü trimesterinde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

NSAİİ'lerin fetal kardiyovasküler sistem üzerindeki bilinen etkilerine (duktus arteriosusun kapanması) bakıldığında, diklofenakın gebelik sırasında (özellikle hamileliğin son dönemlerinde) kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Diğer NSAİİ ilaçlar gibi diklofenak anne sütüne az miktarda geçer. Bu nedenle, bebekteki istenmeyen etkileri önlemek için laktasyon sırasında CLODİFEN uygulanmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Diğer NSAİ ilaçlar gibi CLODİFEN kullanımı dişi doğurganlığını bozabilir. Gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CLODİFEN alırken görme bozuklukları, baş dönmesi, baş ağrısı, uyku hali ya da diğer santral sinir sistemi bozuklukları yaşayan hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, sıklık sırasına göre su şekilde sıralanmıştır: 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 ($< 1/10.000$), izole bildirimler dâhil.

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler, diklofenak enjeksiyonluk solüsyon ve kısa ya da uzun vadeli kullanılan diğer diklofenak farmasötik formları için bildirilenleri içermektedir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Enjeksiyon yerinde apse

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 dâhil)

Çok seyrek: Anjiyonötik ödem (yüz ödemi dâhil)

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Çevreye uyumsuzluk, depresyon, uykusuzluk, kabuslar, irritabilite, psikotik bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Sersemlik

Çok seyrek: Parestezi, hafıza bozukluğu, anksiyete, titreme, aseptik menenjit, tat alma bozuklukları, serebrovasküler olay

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozukluğu, bulanık görme, çift görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Çok seyrek: Kulak çınlaması, işitmede zayıflama

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Palpitasyonlar, göğüs ağrısı, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Hipertansiyon, vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Astım (dispne dahil)

Çok seyrek: Pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

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

Seyrek: Gastrit, gastrointestinal kanama, hematemez, melena, kanlı diyare, gastrointestinal ülser (kanamalı veya kanamasız - perforasyon ile veya perforasyon olmaksızın), proktit

Çok seyrek: Kolit (hemorajik kolit ve ülseratif kolit veya Crohn hastalığının alevlenmesi dahil), kabızlık, stomatit, glossit, özofagus bozukluğu, diyafram benzeri intestinal daralmalar, pankreatit, hemoroidlerin alevlenmesi

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminazlarda artış

Seyrek: Hepatit, sarılık, karaciğer bozukluğu

Çok seyrek: Fulminan hepatit, karaciğer nekrozu, karaciğer bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Büllöz erüpsiyonlar, egzama, eritem, multiform eritem, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), ekfoliyatif dermatit, saç dökülmesi, ışığa duyarlılık reaksiyonu, purpura, alerjik purpura, kaşıntı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Uygulama yerinde irritasyon, ağrı, sertleşme

Seyrek: Ödem, uygulama yerinde nekroz

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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Diklofenak doz aşımına bağlı tipik bir klinik tablo yoktur. Doz aşımı, kusma, gastrointestinal kanama, diyare, baş dönmesi, kulak çınlaması ya da konvülsiyon gibi semptomlara neden olabilir. Ciddi zehirlenme durumunda, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı mümkündür.

Terapötik önlemler

Diklofenak dâhil 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 diklofenak dahil NSAİ ilaçların eliminasyonunda muhtemelen zorlu diürez, diyaliz veya hemoperfüzyon gibi özel önlemler yardımcı değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: M01A B05

Etki mekanizması

CLODİFEN belirgin antiromatizmal, antiinflamatuvar, 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

CLODİFEN, romatizmal hastalıklarda kullanıldığında, antiinflamatuvar ve analjezik özellikleriyle dinlenme sırasında ve hareket halinde ortaya çıkan ağrı, sabah sertliği ve eklemlerde şişlik gibi semptom ve belirtileri belirgin bir şekilde ortadan kaldırır ve aynı zamanda fonksiyonda düzelme sağlar.

Diklofenak sodyumun romatizmal kökenli olmayan orta dereceli ve şiddetli ağrılarda da 15-30 dakika içinde başlayan analjezik etkisinin olduğu saptanmıştır.

Diklofenak sodyumun migren atakları üzerinde de yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.

Travma sonrası ve postoperatif enflamasyon durumlarında, CLODİFEN hem spontan hem de harekete bağlı ağrıyı hızla giderir ve enflamasyona bağlı şişlik ve yarada gelişen ödemi azaltır.

Postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerle birlikte kullanıldığında CLODİFEN opioidlere olan gereksinimi belirgin derecede azaltır.

CLODİFEN ampul, özellikle inflamatuvar ve dejeneratif romatizmal hastalıkların ve romatizmal olmayan enflamasyona bağlı ağrılı durumların başlangıç tedavisinde uygundur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

75 mg diklofenak'ın intramüsküler enjeksiyonundan sonra, emilim hemen başlar ve yaklaşık 20 dakika sonra 2.5 µg/ml'lik (8 µmol/l) ortalama plazma doruk konsantrasyonuna ulaşılır. Emilen

miktar uygulanan dozla doğrusal orantılıdır. İntramüsküler enjeksiyon, uygulamayı takiben doruğa ulaşır ulaşmaz, plazma konsantrasyonları hızla düşer.

İntramüsküler uygulamadan sonra konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan (EAA), oral veya rektal olarak uygulamayı takiben saptanan değer iki katıdır, çünkü oral veya rektal olarak uygulandığında karaciğerden ilk geçiş esnasında (“ilk geçiş” etkisi) aktif maddenin yaklaşık yarısı metabolize olmaktadır.

Tekrar eden dozlarda verildikten sonra farmakokinetik davranışı değişmez. Önerilen doz aralıklarıyla uygulandığında ilaç birikmez.

Dağılım:

Diklofenak'ın %99.7'si başlıca serum albümini (%99.4) olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Hesaplanan sanal dağılım hacmi 0.12 ila 0.17 l/kg'dır.

Diklofenak sinovyal sıvıya geçer. Plazmada doruk konsantrasyona ulaştıktan 2-4 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.

Biyotransformasyon:

Diklofenakın biyotransformasyonu esas molekülün kısmen glukuronidasyonu, fakat esas olarak tek veya multipl hidroksilasyon ve metoksilasyonu ile olur; sonuçta çoğu glukuronid konjugatlarına dönüştürülen, çeşitli fenolik metabolitler (3'-hidroksi-, 4'-hidroksi-, 5- hidroksi-, 4',5-dihidroksi- ve 3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) oluşur. Bu fenolik metabolitlerin ikisi biyolojik olarak aktiftirler. Ancak etkileri diklofenaktan çok daha azdır.

Eliminasyon:

Diklofenak'ın total sistemik klerensi 263 ± 56 ml/dk'dır. Plazmadaki terminal yarı ömrü 1 ila 2 saattir. Metabolitlerin 4'ü (2 tane aktif olanı da dahil) 1-3 saat olan kısa plazma yarı ömrüne sahiptir. Bir metabolitin (3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) plazma yarı ömrü çok daha uzundur. Ancak bu metabolit hemen hemen etkisizdir.

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 metabolitler şeklinde safra yoluyla feçese atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Emilen miktar uygulanan dozla doğrusal orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, mutad dozlarda uygulandığında, tek doz kinetiğine göre değişmemiş aktif maddenin birikmediği gösterilmiştir. Kreatinin klerensi 10 ml/dk'nın altına düştüğünde hidroksi metabolitlerin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerdekenden yaklaşık 4 kat daha fazladır.

Karaciğer yetmezliği:

Kronik hepatiti veya non-dekompanse sirozu olan hastalarda, diklofenak'ın kinetiği ve metabolizması karaciğer hastalığı olmayan hastalardaki ile aynıdır. Bununla beraber, metabolitler safra vasıtasıyla temizlenirler.

Pediyatrik popülasyon:

Doz gücünden dolayı, CLODİFEN ampul çocuklar için uygun değildir.

Geriatrik popülasyon:

İlacın emilimi, metabolizması veya atılmasında yaşa bağlı farklılık gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Diklofenak ile yapılan akut ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları ve genotoksisite, mutajenisite ve karsinojenisite çalışmalarından elde edilen prelinik veriler önerilen terapötik dozlarda insanlar için özel herhangi bir zararın olmadığını göstermiştir. Diklofenak'ın fare, sıçan ya da tavşanlarda teratojenik bir potansiyele sahip olduğunu gösteren bir kanıt saptanmamıştır.

Diklofenak ebeveyn sıçanlarda doğurganlık üzerinde etki göstermemiştir. Aynı şekilde ceninin de prenatal, perinatal ve postnatal gelişimini de etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Propilen glikol

Sodyum metabisüfit (E223)

Benzil alkol

Mannitol

Sodyum hidroksit

Derişik hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Genel kural olarak, CLODİFEN ampul diğer enjeksiyon çözeltileri ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Birbirinden seperatör ile ayrılmış 5 adet 3 ml'lik Tip I amber renkli cam ampul karton kutuda, kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Her bir ampul, sadece tek kullanımlıktır. Çözelti açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Kullanılmayan çözeltiler atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/292

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.03.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ