

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİKLOPAİN 75mg/3ml IM enjeksiyonluk çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir ampul (3 ml)

#### Etkin madde:

Diklofenak sodyum 75 mg

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol	18 mg
Sodyum metabisülfid	1,98 mg
Benzil alkol	120 mg
Propilen glikol	600 mg
Sodyum hidroksit	8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Hemen hemen renksiz, hafif karakteristik kokulu, berrak çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, 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. Gerekli en kısa süre boyunca etkili olan en düşük doz kullanılarak advers etki semptomları en aza indirilmelidir.

Doz, genellikle günde 75 mg'lık bir ampuldür, üst dış kadrana intragluteal enjeksiyon şeklinde 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 bir ampul, tablet, supozitivar gibi diğer diklofenak formlarıyla kombine edilebilir.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

DİKLOPAİN ampul, 2 günden daha uzun süre uygulanmamalıdır. Gerekirse tedaviye diğer formlarla devam edilebilir.

##### Uygulama şekli

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

#### **Geriyatrik popülasyon:**

DİKLOPAİN'in farmakokinetiği yaşlılarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozulmamasına rağmen, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar genel olarak, istenmeyen etkilere daha eğilimli olan bu gibi hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle hassas veya vücut ağırlığı düşük olan yaşlı hastalarda en düşük etkili dozun kullanılması ve hastanın NSAİ ilaç tedavisi boyunca gastrointestinal kanama olasılığına karşı takip edilmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

DİKLOPAİN ile tedavi, bilinen kardiyovasküler hastalığı ya da kontrol edilmeyen hipertansiyonu olan hastalarda önerilmez. Gerekirse, bilinen kardiyovasküler hastalık, kontrol edilmeyen hipertansiyonu veya kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleri olan hastalar DİKLOPAİN 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:**

DİKLOPAİN 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 DİKLOPAİN uygulanırken dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.)

#### **Karaciğer yetmezliği:**

**DİKLOPAİN 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 DİKLOPAİN uygulanırken dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.)**

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddeye, sodyum metabisülfid ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Aktif gastrit 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, DİKLOPAİN de 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'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir.

- Koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisinde peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4)
- 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.
- DİKLOPAİN Ampul 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 en kısa sürede 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; DİKLOPAİN, 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).

Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi diklofenak, farmakodinamik özellikleri nedeniyle enfeksiyon belirti 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 ile veya belirti olmaksızın veya daha önce ciddi gastrointestinal olay hikayesi olsun veya olmasın görülebilir.

Gastrointestinal kanama veya ülserasyon/delinme, hematemez, melena genellikle yaşlı hastalarda daha ciddi sonuçlar verir. DİKLOPAİN alan hastalarda nadiren gastrointestinal kanama veya ülserasyon görüldüğünde ilaç kullanımı sonlandırılmalıdır. Bunlar genellikle yaşlı hastalarda daha ciddi sonuçlara yol açar. Eğer DİKLOPAİN 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 DİKLOPAİN reçetelenirken özel dikkat gösterilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8). Özellikle kanama ya da perforasyon

ile komplike olmuş ülser öyküsü olan hastalarda ve yaşlılarda NSAİİ dozu artıkça 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 dozla başlanmalı ve devam edilmelidir. Bu hastalarda ve beraberinde düşük dozla asetilsalisilik asit (ASA) ya da gastrointestinal riski artırabilecek 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 sistemik kortikosteroidler, antikoagülanlar, antitrombosit ajanlar ya da selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) gibi ülserasyon ya da kanama riskini artırabilecek ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Klinik tabloları ağırlaşabileceğinden ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan hastalarda yakın takip yapılmalıdır ve dikkatli olmak gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hepatik etkiler:

Klinik tabloları ağırlaşabileceğinden için karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda DİKLOPAİN reçetelendiğinde yakın medikal takip yapılmalıdır.

Diğer NSAİİ 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 ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık % l'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 ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir. DİKLOPAİN ile uzun süreli tedavi sırasında (örneğin tablet ya da suppozituar ile), önleyici bir tedbir olarak hepatik fonksiyonun düzenli olarak izlenmesi gerekir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk sürer veya kötüleşirse, karaciğer hastaları ile uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse veya diğer bulgular (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse DİKLOPAİN tedavisi kesilmelidir. Diklofenak sodyum kullanımı ile prodromal semptomlar olmaksızın hepatit görülebilir. Hepatik porfirisi olan hastalarda DİKLOPAİN kullanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü atak tetiklenebilir.

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 görülmüştür. Böyle hastalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç uygulanması prostaglandin formasyonunda ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da aşikar renal dekompanasyonu 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 durdurulması ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

Diklofenak dahil NSAİİ 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

DİKLOPAİN kullanıldığında önleyici tedbir olarak, renal fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. İlaç kesildikten sonra genellikle tedavi öncesi duruma dönülür.

**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 DİKLOPAİN tedavisi önerilmemektedir. Eğer DİKLOPAİN tedavisi başlatılmışsa hastaların renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

**Deri Reaksiyonları:**

DİKLOPAİN’de dahil olmak üzere NSAİ ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizi de içeren ve bazıları öldürücü olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). 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 mukoza lezyonlarının ilk görüldüğü anda ya da aşırı duyarlılığın herhangi bir başka belirtisi ortaya çıktığında DİKLOPAİN kesilmelidir.

**SLE ve bağ dokusu hastalığı:**

Sistemik lupus eritematozusu (SLE) ve bağ dokusu bozukluğu olan hastalarda, aseptik menenjit riskinde artabilir.

**Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Etkiler:**

Diklofenak tedavisine, kardiyovasküler olaylar için önemli risk faktörlerini (örneğin, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara gibi) taşıyan hastalarda ancak dikkatli bir değerlendirme sonrasında bağlanmalıdır. 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 geçirilmiş 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 yapılması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ’lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi GI olay görülme riskini arttırmaktadır.

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

Diklofenak da dahil 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:

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

Diğer NSAİİ ilaçlar ile olduğu gibi, DİKLOPAİN ile de uzun süreli tedavi sırasında kan sayımı takibi tavsiye edilir.

Diğer NSAİİ ilaçlar ile olduğu gibi, DİKLOPAİN, trombosit agregasyonunu geçici olarak inhibe edebilir. Hemostaz defektleri olan hastalar 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) olan hastalarda, NSAİİ ilaçlarla astım alevlenmeleri gibi reaksiyonlar (analjezik intolerans/analjezik astım 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, ölümlü sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlı olan hastalarda aspirin ile diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyon bildirildiğinden, aspirin duyarlılıklarının bu formunun söz konusu olduğu hastalara DİKLOPAİN verilmemeli ve önceden astımlı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bronşiyal astımı olan hastalarda semptomları alevlendirebileceğinden, DİKLOPAİN kullanımı sırasında özel bir dikkat gereklidir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİİ ilaçlarla olduğu gibi, diklofenak ile ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. DİKLOPAİN 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 bölümüne bakınız).

Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Enfeksiyon belirtilerini maskeleyen:

Diğer NSAİİ ilaçlar gibi, DİKLOPAİN de farmakodinamik özelliklerinden dolayı enfeksiyonun belirti ve bulgularını maskeleyebilir.

DİKLOPAİN propilen glikol içerir. Alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

Sodyum metabisülfidit varlığı, izole aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir.

Kadınlarda fertilitite:

DİKLOPAİN kullanımı, kadın fertilititesini olumsuz etkiler ve hamile kalmaya çalışan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Hamile kalmada zorlanan veya kısırlık incelemesinden geçmekte olan kadınlarda DİKLOPAİN 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.

DİKLOPAİN'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.

DİKLOPAİN'in [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmadığı düşünülen ağrı durumlarının komplikasyonlarının tanınmasında önemli olan bu belirtilerin faydasını azaltabilir.

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

DİKLOPAİN'in selektif sikloksijenaz-2 inhibitörleri de dahil diğer sistemik NSAİİ'lerle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Aşağıdaki etkileşimler diklofenak ile gözlenen etkileşimleri 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 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. NSAİİ'ler ve lityum eş zamanlı olarak verildiğinde hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir. Birlikte kullanıldığında diklofenak, lityumun plazma konsantrasyonunu yükseltebilir. Serum lityum düzeyinin takibi önerilir.

Digoksin:

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

Diüretikler ve antihipertansif ilaçlar:

Diğer NSAİİ'ler gibi, diklofenak da vazodilatör prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek, [diüretikler, β-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri gibi] antihipertansif ilaçların etkinliklerinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle, kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır ve özellikle yaşlılarda olmak üzere hastaların kan basıncı periyodik olarak takip edilmelidir. Hastalar uygun bir şekilde hidrate edilmeli ve yüksek nefrotoksisite nedeniyle özellikle diüretikler ve ADE inhibitörleri ile eş zamanlı olarak kullanmaya başlanması 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 nefrotoksitesitesini artırabilir. Bu nedenle, siklosporin almayan hastalarda kullanılan doza göre daha düşük dozlarda verilmelidir. NSAİ ilaçların takrolimus ile birlikte kullanılması nefrotoksitesitenin olası risk artışına neden olabilir. Bu, takrolimus 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.

Göz önünde bulundurulması gereken öngörülen etkileşimler:

Furosemid:

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, diklofenak kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabileceğini göstermektedir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Kardiyak glikozidler:

NSAI ilaçlar ve kardiyak glikozidlerin birlikte kullanılması kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir. GFR'yi azaltabilir ve plazma glikozid seviyesini artırabilir.

Diğer NSAİ ilaçlar 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 diklofenakın antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olduğuna dair bir işaret olmamasına rağmen, diklofenak 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 başına kullanan hastalara göre daha yüksektir.

Aspirin:

Diklofenak aspirinle birlikte verildiğinde, serbest diklofenak klerensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİ'larda 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'ların tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini artırabileceğini gösterir. NSAİ'lar metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır. Diklofenak dahil olmak üzere tüm NSAİ ilaçların metotreksat tedavisinden önce veya sonra kullanıldıklarında 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.

Mifepiriston:

NSAİ'lar mifepiristonun etkilerini azaltabileceklerinden, mifepiriston kullanımından sonraki 8 - 12 gün içerisinde NSAİ kullanılmamalıdır.

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: İlk iki trimesterde C, üçüncü trimesterde D

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

Gebe kalmakta zorlanan ya da kısırlık açısından inceleme altında olan kadınlarda DİKLOPAİN 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). Bu nedenle DİKLOPAİN, gerekli olmadıkça (anneye potansiyel yararları fetus için riskleri aşmadığı sürece) gebeliğin ilk iki trimesteri sırasında kullanılmamalıdır.

Diğer NSAİ ilaçlarla 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. Bu nedenle DİKLOPAİN, üçüncü trimesterinde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3).

## **Laktasyon dönemi**

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

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

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

DİKLOPAİN kullanırken görme bozuklukları, baş dönmesi, vertigo, uyku hali ya da diğer merkezi 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. Arıca, her advers ilaç reaksiyonu için uygun sıklık kategorisi aşağıdaki şekildedir (CIOMS III):

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

## **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok seyrek: Enjeksiyon yerinde apseler.

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

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

## **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

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

Bilinmiyor: Konfüzyon, halusinasyon, 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**

Çok seyrek: Miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, palpasyonlar, göğüs ağrısı.

### **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, gaz, anoreksi.

Seyrek: Gastrit, gastrointestinal kanama, hematemez, kanlı diyare, melena, 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, intestinal diyafram hastalığı, pankreatit, hemoroidler.

### **Hepato-bilier 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 erüpsiyonlar, egzama, eritem, multiform eritem, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), ekfoliyatif dermatit, alopesi, ışığa duyarlık reaksiyonu, purpura, Henoch-Schonlein purpura, kaşıntı.

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

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

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

Çok seyrek: İmpotans

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

Yaygın: Enjeksiyon yerinde reaksiyon, ağrı ve sertleşme, uygulama yerinde iritasyon.

Seyrek: Ödem, uygulama yerinde nekroz

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

### **Seçili advers ilaç reaksiyonlarının açıklanması**

Arteriyotrombotik olaylar

Meta-analiz ve farmakoepidemiolojik veriler, özellikle yüksek dozla (günlük 150 mg) ve uzun dönem tedavi sırasında diklofenak kullanımı ile ilişkili olarak arteriyotrombotik olaylar riskinde (örneğin miyokard infarktüsü) 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 bildirilmesi gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

#### Semptomlar

Doz aşımına bağlı tipik bir tablo yoktur. Doz aşımı, baş ağrısı, bulantı, kusma, mide ağrısı, 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 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 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:

DİKLOPAİN belirgin antiromatizmal, antienflamatuvar, 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:

DİKLOPAİN, romatizmal hastalıklarda kullanıldığında, antienflamatuvar 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.

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

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

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

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

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

75 mg diklofenakın 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

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

Emziren bir annenin sütünde de değişik 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 multiple hidroksilasyonu ve metoksilasyonu ile oluşur. Bu fenolik metabolitlerin ikisi diklofenaktan çok daha az derecede de olsa biyolojik olarak aktiftir.

#### Eliminasyon

Diklofenakın plazmadan total sistemik klerensi  $263 \pm 56$  ml/dak.'dır (ortalama  $\pm$  SS). 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/dak'nın altına

düşüğünde hidroksi metabolitlerin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerdekenden 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:

Doz gücünden dolayı, DİKLOPAİN ampul çocuklar için uygun değildir.

#### Geriyatrik popülasyon:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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. Standart prelinik hayvan çalışmalarında diklofenakın 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 prenatal, perinatal ve postnatal gelişimini de etkilememiştir.

NSAİİ verilmesi (diklofenak dahil), tavşanlarda ovulasyonu ve sıçanlarda implantasyon ve plasantasyonu inhibe etmiş, hamile sıçanlarda duktus arteriosusun 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 arteriosusun daralması üzerindeki zayıf etkileri prostaglandin sentez inhibitörleri sınıfının farmakolojik sonuçlarıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Mannitol  
Sodyum metabisülfid  
Benzil alkol  
Propilen glikol  
Sodyum hidroksit  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

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

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

75 mg diklofenak sodyum içeren 3 ml'lik 4 ve 10 ampullük ambalajlarda.

#### **6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir. Her bir ampul, sadece tek kullanımlıdır. Çözelti açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Kullanılmayan çözeltiler atılmalıdır.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Avixa İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.  
İkitelli Osb Mahallesi YTÜ İkitelli  
Teknopark Sk. YTÜ Teknopark Apt. No: 1/134  
Başakşehir/İstanbul  
Tel : (0212) 429 03 33/34  
Faks: (0212) 429 03 32

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2019/395

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

21.08.2019