

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİKLORON® 75 mg/3 ml I.M. enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir ampul (3 mL),

Etkin madde :

Diklofenak sodyum 75 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum metabisülfid 2 mg

Benzil alkol 120 mg

Propilen glikol 600 mg

Sodyum hidroksit 0,82 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 Endikasyonu

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 (örn. 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, DİKLORON'un diğer formlarıyla (tablet, supozituar) kombine edilebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

DİKLORON enjeksiyonluk çözelti, 2 günden daha uzun süre uygulanmamalıdır. Gerekirse, tedaviye DİKLORON tablet veya supozitivar ile devam edilebilir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Pediyatrik popülasyon:**

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

Geriatrik popülasyon:

DİKLORON'un farmakokinetiği yaşlı hastalarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozulmamasına rağmen, non-steroidal antienflamatuar 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 edilmeyen hipertansiyonu veya kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleri olan hastalar DİKLORON ile sadece dikkatli değerlendirme sonrasında ve 4 haftadan uzun süreli tedavi halinde yalnızca ≤ 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, sodyum metabisülfite 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 antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar gibi, diklofenak da ibuprofen, asetilsalisilik asit veya diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla kullanımı ile astım, anjiyoödem, ürtiker veya akut rinit atakları tetiklenen hastalarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) kontrendikedir.

Bu hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar gelişebildiği bildirilmiştir.

- Koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisinde peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (UYARILAR bölümüne bakınız).
- NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü
- Aktif veya tekrarlayan peptik ülser/kanama öyküsü (iki veya daha fazla farklı kanıtlanmış ülserasyon epizodu veya kanama)

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 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 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 eş zamanlı 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 diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar ilaca daha önce maruz kalınmadan da ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8). Aşırı duyarlılık reaksiyonları, miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilen ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da ilerleyebilir. Bu tür reaksiyonların belirtileri diklofenaka karşı alerjik bir reaksiyonla birlikte ortaya çıkan göğüs ağrısını içerebilir.

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

Kaslarda güçsüzlük, kas felci, hipoestezi, embolia kutis medikamentoza (Nicolau sendromu) ve enjeksiyon bölgesi nekrozu ile sonuçlanabilecek enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonlarından kaçınmak için intramüsküler enjeksiyon talimatlarına kesinlikle uyulmalıdır.

Gastrointestinal Etkiler:

Ölümcül olabilen gastrointestinal kanama (hematemez, melena), 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 NSAİ ilaç dozu arttıkça GI kanama riski artar.

Yaşlılarda NSAİ ilaçlara karşı advers reaksiyon sıklığı daha fazladır, özellikle gastrointestinal kanama ve perforasyon ölümcül olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ülser öyküsü olan hastalarda ve yaşlılarda GI toksisite 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 arttırabilecek başka tıbbi ürünler kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlarla (örn. proton pompa inhibitörleri ya da misoprostol) kombine tedavi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

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

Beraberinde, sistemik kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) veya asetilsalisilik asit gibi anti-trombosit ajanlar gibi ülserasyon ya da kanama riskini arttırabilecek 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).

Diklofenak dahil olmak üzere NSAİ ilaçlar, gastro-intestinal anastomoz kaçağı riskinde artış ile ilişkili olabilir. Gastrointestinal cerrahi sonrası diklofenak kullanırken yakın tıbbi gözetim ve dikkatli olunması önerilir.

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. NSAİ'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 ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir. DİKLORON ile uzun süreli tedavi sırasında, 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 (örn. eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse DİKLORON tedavisi kesilmelidir.

Diklofenak sodyum kullanımı ile prodromal semptomlar olmaksızın hepatit görülebilir.

Hepatik porfirisi 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 (örn. 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 mukoza lezyonlarının ilk

görüldüğü anda ya da aşırı duyarlılığın herhangi bir başka belirtisi ortaya çıktığında DİKLORON kesilmelidir.

SLE ve Bağ Dokusu Hastalığı:

Sistemik lupus eritematozusu (SLE) ve karışık bağ dokusu hastalıkları olan hastalarda, aseptik menenjit riski artabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Etkiler:

Diklofenak tedavisine, kardiyovasküler olaylar için önemli risk faktörlerini (örn. 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'lar 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).

Diklofenak dahil NSAİİ ilaçların tedavisi ile ilişkili olarak sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiş olduğundan, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği (NYHA-I) öyküsü olan hastalar için uygun izleme ve tavsiye gereklidir.

Klinik çalışma ve epidemiyolojik veriler, özellikle yüksek dozda (günde 150 mg) ve uzun süreli tedavide diklofenak kullanımı ile ilişkili arteriyel trombotik olay riskinin (örn. miyokard infarktüsü ve inme) artışı ile ilişkilidir.

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:

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

DİKLORON trombosit agregasyonunu geçici olarak inhibe edebilir (bkz. Bölüm 4.5). Hemostaz bozukluğu, kanama diyatezi veya hematolojik anormallikleri 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, 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, örn. cilt reaksiyonları, kaşıntı ya da ürtikeri olan hastalar için de geçerlidir.

Prostaglandin sentaz aktivitesini inhibe eden diğer ilaçlar gibi, diklofenak sodyum ve diğer NSAİ ilaçlar da bronşiyal astımı olan veya daha önce bronşiyal astım öyküsü olan hastalara uygulandığında bronkospazmı tetikleyebilir.

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarında aspirin kullanımı, ölümle sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmı 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, anafaktik/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 NSAİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gösteren astımlı hastalarda oluşmaktadır.

(Kontrendikasyonlar ve Önlemler – Astım bölümlerine bakınız). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları:

Diklofenakın kas içine uygulanmasından sonra, enjeksiyon yeri nekrozu ve Nicolau sendromu olarak da bilinen embolia kutis medicamentosa (özellikle yanlışıklıkla subkütan uygulamadan sonra) dahil olmak üzere enjeksiyon yeri reaksiyonları rapor edilmiştir. Diklofenakın intramüsküler uygulaması sırasında uygun iğne seçilmeli ve uygun enjeksiyon tekniği izlenmelidir.

Kadınlarda fertilitite:

DİKLORON kullanımı, kadın fertilititesini olumsuz etkiler ve hamile kalmaya çalışan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Hamile kalmada zorlanan veya infertilite araştırmasından geçmekte olan kadınlarda DİKLORON kullanımının durdurulması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Laboratuvar testleri:

Herhangi bir uyarı semptomu olmadan ciddi Gİ kanal ülserasyonu ve kanaması oluşabileceğinden, hekimler Gİ kanama semptom ve bulgularını yakından izlemelidir. NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavide olan hastalarda tam kan sayımı ve kimyasal profil düzenli olarak takip edilmelidir. Karaciğer veya böbrek hastalığı ile uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse, sistemik belirtiler oluşursa (eozinofili, döküntü vb.) veya anormal karaciğer testleri devam eder veya kötüleşirse, diklofenak tedavisi kesilmelidir.

Yardımcı maddeler:

Bu ilaç yardımcı madde olarak sodyum metabisülfite içermektedir. Sodyum metabisülfite, nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir.

Bu ilaç her ampul (3 mL) başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

Benzil alkol:

Bu ilaç her ampul (3 mL) başına 120 mg benzil alkol içerir. Doz gücünden dolayı, DİKLORON enjeksiyonluk çözelti çocuklar ve ergenler için uygun değildir, yetişkinler içindir. Ayrıca DİKLORON, prematüre bebeklere ve yeni doğanlara verilmemelidir. Bununla birlikte benzil alkol yardımcı maddesiyle ilgili genel bir bilgi olarak;

- Benzil alkolün intravenöz yoldan uygulanması yeni doğanlarda ciddi advers etki ve ölümle ilişkilendirilmiştir (gaspıng sendromu). Toksisitenin oluşabileceği minimum benzil alkol düzeyi bilinmemektedir. Benzil alkol içeren ürünler, küçük çocuklarda (3 yaşından küçük), birikme nedeniyle artan risk söz konusu olduğundan, doktor veya eczacı önerisi olmadan bir

haftadan uzun süre kullanılmamalıdır.

- Hamile ve emzirenlerde benzil alkol içeren ürünlerin kullanımına ilişkin tavsiye için doktora veya eczacıya danışılmalıdır. Bunun nedeni büyük miktarda benzil alkolün vücutta birikebilmesi ve yan etkilere neden olabilmesidir (metabolik asidoz olarak bilinir).

Bu ilaç her ampul (3 mL) başına 600 mg propilen glikol içerir. DİKLORON enjeksiyonluk çözelti çocuklar ve ergenler için uygun değildir. Ayrıca DİKLORON, prematüre bebeklere ve yeni doğanlara verilmemelidir. Bununla birlikte propilen glikol yardımcı maddesiyle ilgili genel bir bilgi olarak;

- 4 haftadan küçük bebeklerde özellikle eğer bebeğe propilen glikol veya alkol içeren diğer ilaçlar veriliyorsa bu ilacı vermeden önce doktor veya eczacı ile temasa geçilmelidir. Etanol gibi alkol dehidrogenazları için herhangi bir substrat ile birlikte uygulama yenidoğanlarda ciddi advers etkilere neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DİKLORON enjeksiyonluk çözeltiyi ve/veya diklofenakın diğer farmasötik formları ile gözlemlenenleri içermektedir.

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, diklofenakın diüretikler ya da antihipertansif ajanlarla (örn. beta-blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri) birlikte kullanılması vazodilatör prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla 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 nefrotoksitesite 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).

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).

Göz önünde bulundurulması gereken öngörülen etkileşimler:

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

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, kanama riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle, antikoagülan dozunda herhangi bir değişiklik gerekmediğinden emin olmak için, böyle hastaların dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Diğer nonsteroidal antienflamatuvar ajanlarda olduğu gibi, yüksek dozda diklofenak trombosit agregasyonunu geri dönüşümlü olarak inhibe edebilir.

Varfarin:

Varfarin ve NSAİİ'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 NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını artırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil diğer NSAİ ilaçlar ve kortikosteroidler:

Diklofenakın diğer sistemik NSAİ ilaçlar veya kortikosteroidler ile birlikte uygulanması gastrointestinal kanama veya ülserasyon riskini artırabilir. İki veya daha fazla NSAİ ilacın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar):

SSRI'lar ile birlikte uygulanması 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. Diklofenak, metotreksatın tübüler renal klirensini inhibe edebilir ve böylece metotreksat seviyelerini artırabilir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini artırabileceğini gösterir. NSAİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkati olunmalıdır.

Metotreksat ve diklofenak dahil NSAİ ilaçlar birbirlerinden 24 saat sonra verildiğinde ciddi toksisite vakaları bildirilmiştir.

Siklosporin:

Diklofenak, diğer NSAİ ilaçlar gibi, renal prostaglandinler üzerindeki etkisi nedeniyle siklosporinin nefrotoksitesini artırabilir. Bu nedenle; siklosporin kullanan hastalarda verilecek doz, siklosporin kullanmayan hastalara verilen dozdan daha düşük olmalıdır.

Takrolimus:

NSAİ ilaçlar takrolimus ile birlikte verildiğinde nefrotoksisite riskinde artış olasıdır. Bu durum, hem NSAİ ilaçlar hem de kalsinörin inhibitörünün renal antiprostagladin etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Kinolon grubu antibiyotikler:

Kinolonlar ve NSAİ ilaçlar arasındaki etkileşim nedeniyle konvülsiyonlar meydana gelebilir. Bu durum daha önce epilepsi veya konvülsiyon öyküsü olan veya olmayan hastalarda ortaya çıkabilir. Bu nedenle, halihazırda bir NSAİ ilaç alan hastalarda kinolon kullanımı düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

Fenitoin:

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

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.

Kardiyak glikozidler:

Hastalarda kardiyak glikozidler ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, GFR'yi azaltabilir ve plazma glikozid düzeylerini artırabilir.

Mifepriston:

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

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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C/D (3.trimester)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve/veya kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinde artış olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler malformasyon için mutlak risk %1'den az seviyesinden yaklaşık %1,5 seviyesine kadar artmıştır. Riskin doz ve tedavi süresi ile arttığı düşünülmektedir.

Hayvanlarda, bir prostaglandin sentez inhibitörü uygulamasının, implantasyon öncesi ve sonrası kayıp ve embriyo-fetal ölümden artış ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, organogenetik dönemde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda Kardiyovasküler malformasyonlar dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların görülme sıklığında artış bildirilmiştir. Gebeliğin 20. haftasından itibaren diklofenak kullanımı fetal renal disfonksiyondan kaynaklanan oligohidramnios neden olabilir. Bu durum tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra ortaya

çıkabilir ve genellikle tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir. Buna ek olarak, ikinci trimesterde tedaviyi takiben duktus arter daralması bildirilmiştir ve bunların çoğu tedavinin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Bu nedenle, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, gerekli olmadıkça DİKLORON verilmemelidir. DİKLORON gebe kalmaya çalışan bir kadın tarafından veya gebeliğin birinci veya ikinci trimesterinde kullanılıyorsa, doz mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Oligohidramnios ve duktus arteriosus konstriksiyonu için antenatal izleme, 20. gebelik haftasından itibaren birkaç gün diklofenak maruziyetinden sonra düşünülmelidir. Oligohidramnios veya duktus arteriyozus daralması tespit edilirse DİKLORON kesilmelidir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, tüm prostaglandin sentez inhibitörleri fetüste aşağıdakilere neden olabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun erken daralması/kapanması ve pulmoner hipertansiyon);
- Böbrek fonksiyon bozukluğu

Gebeliğin sonunda diklofenak kullanımı ile anne ve yenidoğan için aşağıdakiler gözlenebilir:

- Kanama süresinde olası uzama, çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen bir anti-agregasyon etkisi;
- Doğumun gecikmesi veya uzaması ile sonuçlanan uterus 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 (bkz. Bölüm 4.4).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DİKLORON 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. Ayrıca, 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 ampüller ve/veya diğer diklofenak farmasötik formları için bildirilenleri içermektedir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Enjeksiyon yerinde abseler

Bilinmiyor: Enjeksiyon yerinde nekroz

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: Anjiyonörotik ödem (yüz ödemi dahil)

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Uyku hali, yorgunluk

Çok seyrek: Parestezi, hafıza bozukluğu, konvülsiyon, anksiyete, titreme, aseptik menenjit, tat bozuklukları, 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, işitme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

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

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon, vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Astım (dispne dahil).

Çok seyrek: Pnömonit.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, dispepsi, abdominal ağrı, şişkinlik, anoreksi.

Seyrek: Gastrit, gastrointestinal kanama, hematemiz, kanlı diyare, melena, gastrointestinal ülser (kanamalı veya kanamasız - perforasyon ile veya perforasyon olmaksızın) (özellikle yaşlılarda bazen ölümcül olabilir)

Çok seyrek: Kolit (hemorajik kolit ve ülseratif kolit veya Crohn hastalığının alevlenmesi dahil), kabızlık, stomatit (ülseratif stomatit dahil), glossit, özofagus bozukluğu, intestinal diyafram hastalığı, 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 döküntüler, egzama, eritem, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), eksfoliyatif dermatit, saç dökülmesi, ışığa duyarlılık reaksiyonu, purpura, alerjik purpura, kaşıntı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom, interstisyel 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

Seyrek: Ödem

Bilinmiyor: Nicolau sendromu (Embolia cutis medicamentosa)

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

Klinik çalışma ve epidemiyolojik veriler, özellikle yüksek dozda (günlük 150 mg) ve uzun dönem tedavi sırasında diklofenak kullanımı ile ilişkili olarak arteriyotrombotik olaylar riskinde (örn. miyokard enfarktüsü veya felç) artışa işaret etmektedir (bkz. Bölüm 4.3, 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: 0 800 314 0008; faks: 0 312 218 35 99)

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, oryantasyon bozukluğu, uyarılma, koma, uyuşukluk, kulak çınlaması ya da konvülsiyon gibi semptomlara neden olabilir. Ciddi zehirlenme durumunda, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı mümkündür.

Terapötik önlemler

Hastalar uygun bir şekilde semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Potansiyel olarak toksik bir miktarın alınmasından sonraki bir saat içinde aktif kömür kullanılması düşünülmelidir. Alternatif olarak, yetişkinlerde potansiyel olarak toksik miktarların alınmasından sonraki bir saat içinde gastrik lavaj düşünülmelidir. Sık veya uzun süreli konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Diğer önlemler hastanın klinik durumuna göre endike olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: M01AB05

Etki mekanizması

DİKLORON 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

DİKLORON, romatizmal hastalıklarda kullanıldığında, diklofenak sodyum antienflamatuvar ve analjezik özellikleriyle dinlenme sırasında ve hareket halinde ortaya çıkan ağrı, sabah sertliği ve eklemlerde şişlik gibi belirti ve bulguları belirgin bir şekilde ortadan kaldırır ve aynı zamanda fonksiyonda düzelme sağlar.

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

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

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

DİKLORON enjeksiyonluk çözelti, özellikle enflamatuvar ve dejeneratif romatizmal hastalıkların ve romatizmal olmayan enflamasyona bağlı ağrılı durumların başlangıç tedavisinde uygundur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

75 mg diklofenakın intramüsküler enjeksiyonundan sonra, emilim hemen başlar ve yaklaşık 20 dakika sonra 2,5 mcg/mL'lik (8 mcmol/l) ortalama plazma doruk konsantrasyonuna ulaşılır. 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 başta albumin 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 elde edildiği, tek ve multipl hidrosilasyonu 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 ± 56 mL/dk.'dır. (Ort değer $\pm$ SD)'dır. Plazmadaki terminal yarı ömrü 1 ila 2 saattir. Metabolitlerin 4'ü (aktif olan 2 metabolit de 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 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 metabolitler şeklinde safra yoluyla feçese atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Emilen miktar uygulanan dozla doğru orantılıdır.

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/dk'nın altına düştüğünde hidroksi metabolitlerin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerdekinden 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, DİKLORON enjeksiyonluk çözelti çocuklar ve ergenler için uygun değildir.

Geriyatrik popölasyon:

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

Klinik çalışmalar:

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

5.3. Klinik öncesi güvenliilik 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. NSAİ ilaç 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 sağ kalımda düşüş ve intrauterin büyüme geriliğı 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 maddeler

Mannitol

Sodyum metabisülfid

Benzil alkol

Propilen glikol

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Genel kural olarak, DİKLORON enjeksiyonluk çözelti diğere enjeksiyon çözeltileri ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her karton kutu 4, 10 veya 100 adet 3 mL'lik renksiz Tip I cam ampul içermektedir.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece /İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

152/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 02.05.1990

Ruhsat yenileme tarihi: 04.01.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: