

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİFENAK® 100 mg Enterik Kaplı Tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Enterik kaplı bir tablet 100 mg diklofenak sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler): Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3.FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet

Kiremit kırmızısı renkte, yuvarlak, bikonveks tabletler

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik Endikasyonlar

- Romatizmanın enflamatuvar ve dejeneratif şekilleri : romatoid artrit, ankilosan spondilit, osteoartrit ve spondilartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem-dışı romatizma.
- Travma sonrası ve postoperatif ağrı, enflamasyon ve şişlik; örneğin dental veya ortopedik ameliyatı takiben.
- Jinekolojide ağrılı ve/veya enflamatuvar durumlar; örneğin primer dismenore veya adneksit.

4.2.Pozoloji ve kullanım şekli

Pozoloji:

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

Tavsiye edilen başlangıç günlük dozu 100 mg ila 150 mg' dır. Daha hafif vakalarda, uzun süreli tedavide olduğu gibi, 100 mg günlük doz verilmesi genellikle yeterlidir.

Semptomlar gece veya sabah en belirgin olduğunda, DİFENAK® 100 mg enterik kaplı tablet tercihen akşam verilmelidir.

Uygulama şekli:

Tabletler sıvı ile, bütün olarak, tercihen yemekle birlikte yutulmalıdır ve bölünmemeli ya da çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik ve ergen popülasyonları:

Doz gücünden dolayı, DİFENAK® 100 mg Enterik kaplı tabletler çocuklar ve ergenler için uygun değildir.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Etken maddeye ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlığı 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),
- Diğer nonsteroidal antienflamatuvar (NSAİ) ilaçlar gibi, DİFENAK® da asetilsalisilik asit veya diğer prostaglandin sentetaz enzimini inhibe eden NSAİ ilaç kullanımı ile astım krizleri, ürtikerleri ve akut nezleleri alevlenen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lere şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir.
- Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (UYARILAR bölümüne bakınız)

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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'lar 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 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 (KONTRENDİKASYONLAR bölümüne bakınız).

Gastrointestinal Etkiler:

Öldürücü olabilen gastrointestinal kanama, ülserasyon veya delinme tüm NSAİ ilaçlarla bildirilmiştir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda uyarıcı bir belirti ile veya belirtisiz olarak veya daha önce ciddi gastrointestinal olay hikayesi olanlarda veya olmayanlarda görülebilir. Bunlar genellikle yaşlı hastalarda daha ciddi sonuçlar verir. Eğer DİFENAK[®] 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.

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 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 dönmektedir.

İlerlemiş Böbrek Hastalıkları:

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

Deri Reaksiyonları:

DİFENAK[®] de dahil olmak üzere NSAİ ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir eksfoliyatif 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 DİFENAK[®] kesilmelidir.

Anafilaktoid Reaksiyonlar:

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

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

Önlemler

Genel

Sinerjistik yararları ortaya koyan herhangi bir kanıtın olmaması ve ilave istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle DİFENAK'ın, 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.

DİFENAK'ın 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.

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

DİFENAK® Enterik kaplı sükröz içerir ve bu nedenle fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu ya da sükröz-izomaltaz yetersizliğinin nadir kalıtsal problemlerine sahip hastalarda önerilmez.

Önceden varolan astım

Astım hastalarında, mevsimsel alerjik rinit, nazal mukozada şişme (örn. nazal polipler), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ya da solunum sisteminin kronik enfeksiyonları (özellikle alerjik rinit benzeri semptomlarla bağlantılı olarak), astım alevlenmelerigibi NSAİ 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 olan astım hastalarda aspirin kullanımı, ölümlü sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktivite bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara DİFENAK verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler:

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 DİFENAK® reçetelenirken özel dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ülser öyküsü olan hastalarda ve yaşlılarda NSAİ dozu arttıkça GI kanama riski artar.

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

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

Başta yaşlılar olmak üzere GI toksisite öyküsü olan hastalar, her türlü alışılmadık abdominal semptomu (özellikle GI kanama) bildirmelidir. Beraberinde, sistemik kortikosteroidler, antikoagülanlar, anti-trombosit ajanlar ya da selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi ülserasyon ya da kanama riskini arttırabilecek ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri).

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

Hepatik etkiler

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

Diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi DİFENAK de karaciğer enzimlerinden bir veya daha fazlasını yükseltebilir. Laboratuvar anormallikleri 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 ölümlerle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir DİFENAK® 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 DİFENAK® ile tedavi kesilmelidir. Prodromal semptomlar olmaksızın hepatit görülebilir. Hepatik porfirisisi olan hastalarda DİFENAK® kullanılırken dikkatli olmalıdır, çünkü madde bir atağı başlatabilir.

Renal etkiler

NSAİ ilaç tedavisiyle sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiği için, kardiyak ya da böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon öyküsü olan hastalarda, yaşlılarda, diüretikler ya da böbrek fonksiyonunu anlamlı ölçüde etkileyen tıbbi ürünler ile birlikte tedavi edilen hastalarda ve herhangi bir nedenle örneğin; büyük bir ameliyat öncesi veya sonrasında olduğu gibi önemli ekstraselüler hacim eksikliği olan hastalarda özel bir dikkat gereklidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Böyle vakalarda DİFENAK® kullanıldığında, ihtiyat tedbiri olarak, renal fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Genellikle tedavi kesildikten sonra tedavi öncesi duruma döner.

Hematolojik etkiler

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

Diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi, DİFENAK® ile de uzun süreli tedavi sırasında kan sayımları yapılması tavsiye edilir. Aspirinin aksine trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri miktar bakımından daha az, daha kısa süreli ve geri çevrilebilir niteliktedir.

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, DİFENAK® trombosit agregasyonunu geçici olarak inhibe edebilir. Hemostaz defektleri olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki etkileşimler, DİFENAK® Enterik kaplı tabletler 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, NSAİD'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.

Diüretikler ve antihipertansif ajanlar:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, diklofenak'ın diüretikler ya da antihipertansif ajanlarla (örn. beta-blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri) birlikte kullanılması antihipertansif etkilerinde bir azalmaya neden olabilir. Bu nedenle, kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır ve özellikle yaşlılarda olmak üzere hastaların kan basınçları periyodik olarak takip edilmelidir. Hastalar uygun bir şekilde hidrate edilmeli ve yüksek nefrotoksite nedeniyle özellikle diüretikler ve ACE inhibitörleri ile eş zamanlı 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, DİFENAK 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

Digoksin:

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

Diğer NSAİ İlaçlar ve kortikosteroidler:

Diklofenak ve diğer sistemik NSAİ ilaçlar ya da kortikosteroidlerin birlikte uygulanması gastrointestinal istenmeyen etkilerin sıklığını arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antikoagülanlar ve anti-trombosit ajanlar:

Birlikte uygulanmaları kanama riskini arttırdığı için dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Klinik çalışmalarda DİFENAK'ın antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, DİFENAK® 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 kanamaları üzerindeki etkisi sinerjistik özelliğindedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi GI kanaması geçirme riski bu iki ilacı tek başlarına kullanan hastalara göre daha yüksektir.

Aspirin:

DİFENAK aspirinle birlikte verildiğinde, serbest DİFENAK klirensi 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 artırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar):

Sistemik NSAİ ilaçlar ve SSRI'ların birlikte uygulanmaları gastrointestinal kanama riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antidiyabetikler:

Klinik çalışmalar DİFENAK'ın oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte, onların klinik etkilerini etkilemeksizin verilebileceğini göstermiştir. Ancak, çok ender olarak DİFENAK® 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 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 NSAİ ilaçlar gibi renal prostaglandinler üzerine etkisiyle siklosporinin nefrotoksitesini arttırabilir. Bu nedenle, siklosporin almayan hastalarda kullanan doza 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 vorikanozol 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.trimester)

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

DİFENAK'ın gebe kadınlarda kullanımı çalışılmamıştır. Bu nedenle DİFENAK[®] anneye potansiyel yararları fötüs için riskleri aşmadığı sürece gebeliğin ilk iki trimesteri sırasında kullanılmamalıdır. Diğer NSAİ ilaçlarla olduğu gibi uterus tembelliği ve/veya duktus arteriosusun erken kapanma olasılığı nedeniyle gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Hayvan çalışmaları doğrudan ya da dolaylı olarak gebelik, embriyonal/föetal gelişim, partürüsyon ya da postnatal gelişim üzerinde zararlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur (bkz. Bölüm 5.3 Preklinik güvenirlilik verileri).

Laktasyon dönemi

Diğer NSAİ ilaçlar gibi diklofenak anne sütüne az miktarda geçer. Bu nedenle, bebekteki istenmeyen etkileri önlemek için emzirme sırasında DİFENAK[®] uygulanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Diğer NSAİ ilaçlar gibi DİFENAK kullanımı dişi doğurganlığını bozabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmez. Gebe kalmakta zorlanan ya da kısırlık açısından inceleme altında olan kadınlarda DİFENAK'ın bırakılması düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler

DİFENAK alırken görme bozuklukları, baş dönmesi, vertigo, uyku hali ya da diğer merkez sinir sistemi bozuklukları yaşayan hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8.İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar (Tablo 1), sıklık sırasına göre şu şekilde sıralanmıştır: : Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), izole bildirimler dahil.

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler DİFENAK[®] Enterik kaplı tabletler ve/veya kısa ya da uzun vadeli kullanımda diğer diklofenak farmasötik formları için bildirilenleri içermektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Trombositopeni, lökopeni, anemi (hemolitik ve aplastik anemi dahil), agranülositoz.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek:

Aşırı duyarlılık, anaflaktik ve anaflaktoid reaksiyonlar (hipotansiyon ve şok dahil).

Çok seyrek:

Anjiyonörotik ödem (yüz ödemi dahil).

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, gaz, 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:

Hepatiti, sarılık, karaciğer bozukluğu.

Çok seyrek:

Fulminan hepatit.

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, interstisyel nefrit, renal papiller nekroz.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Uygulama yerinde irritasyon.

Seyrek:

Ödem.

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

NSAİ ilaçlarla akut zehirlenmenin tedavisi, esas olarak destekleyici önlemler ve semptomatik tedaviden ibarettir.

Hipotansiyon, böbrek yetmezliği, konvülsiyon, gastrointestinal bozukluk ve solunum depresyonu gibi komplikasyonlara karşı destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanır.

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

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

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: M01A B05

Etki mekanizması

Diklofenak sodyum, belirgin antiromatizmal, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip, nonsteroidal yapıda bir bileşimdir. 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, kırkırdakta proteoglikan biyosentezini baskılamaz.

Farmakodinamik etkiler

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

Travma sonrası ve postoperatif enflamatuvar durumlarda diklofenak sodyum, hem spontan ağrıyı hem de hareket halindeki ağrıyı hızla dindirir ve enflamatuvar şişme ve yara ödemi azaltır.

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

5.2.Farmakokinetik özellikler

Emilim

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

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

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

Tavsiye edilen doz aralıklarına uyulduğu takdirde bir birikim meydana gelmez.

Dağılım

Diklofenak başlıca serum albumini olmak üzere (%99.4) serum proteinlerine % 99.7 oranında bağlanır. 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, 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 veya multipl hidroksilasyonu ve metoksilasyonu ile olur. Bu fenolik metabolitlerin ikisi biyolojik olarak, fakat diklofenaktan çok daha az derecede, aktiftir.

Eliminasyon

Diklofenakın total sistemik klerensi 263 ±56 ml/dak.' 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, metabolitleri halinde safra yoluyla feçese atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, mutad dozlarda uygulandığında, tek doz kinetiğine göre diklofenakın birikmediği gösterilmiştir. Kreatinin klerensi <10 ml/dak. olduğunda, hidroksi metabolitlerin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerdekinden yaklaşık 4 kat daha fazladır. Bununla beraber, metabolitler safra vasıtasıyla temizlenirler.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda Difenak'ın farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon

İlacın absorpsiyonu, metabolizması veya alımında yaşa bağımlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

5.3.Klinik öncesi güvenlik verileri

Diklofenak ile yapılan akut ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları ve genotoksisite, mutajenisite ve karsinojenisite çalışmalarından elde edilen prelinik veriler önerilen terapötik dozlarda insanlarda özel bir zarar ortaya koymamıştır. 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

Mikrokristalin selüloz
Magnezyum stearat
Aerosil
Selüloz asetil ftalat
Dietil ftalat
Titan dioksit
Kırmızı demir oksit
Talk

6.2.Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3.Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

DİFENAK®'ı, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/PVC blister

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli değil.

7. RUHSAT SAHİBİ

Terra İlaç ve Kimya San. ve Tic.A.Ş.
Alemdağ Cad. No: 46 / 7 Üsküdar / İstanbul
www.terrailac.com.tr

Telefon: 0 216 523 77 77
Faks: 0 216 523 78 78

8. RUHSAT NUMARASI

193 / 98

Difenak 100 mg enterik kaplı tablet

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi : 13.10.1999

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ