

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOLOREX 50 mg kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Diklofenak potasyum 50 mg

Yardımcı maddeler:

Şeker (sukroz) 66,888 mg

Sodyum Nişasta Glikolat 17,000 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet

Kırmızı renkte, yuvarlak, parlak düzgün kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DOLOREX,

- Baş ağrılarının (migren ve gerilim tipi gibi),
- Boyun, bel ve eklem ağrıları ile miyalji gibi akut kas-iskelet sistemi ağrılarının yanı sıra, travma ve burkulmalar gibi yaralanmalar sonrası oluşan ağrı, enflamasyon ve şişliklerin,
- Diş ve ortopedik cerrahi müdahaleler sonrası gelişen ağrı, enflamasyon ve şişliklerin,
- Osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve akut gut artriti gibi romatizmal hastalıkların, primer dismenore ve pelvik enflamatuvar hastalık gibi jinekolojik hastalıklara bağlı ağrılı ve enflamasyonlu semptomların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Genel bir öneri olarak, doz kişiye göre ayarlanmalıdır. İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için önerilen en düşük dozun en kısa sürede kullanılmasıyla azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen başlangıç dozu günde 100-150 mg'dır. Daha hafif vakalarda, günde 50-100 mg genellikle yeterlidir.

Günlük toplam doz genellikle 2-3 bölünmüş doz olarak verilmelidir.

Primer dismenorede günlük doz kişiye göre ayarlanmalıdır ve genellikle 50-150 mg'dır. Başlangıçta 50 - 100 mg dozda verilmeli ve gerekirse, birkaç menstrüel siklus içinde günde en fazla 150 mg'a yükseltilmelidir. Tedaviye ilk semptomlar görülünce başlanmalı ve semptomatolojiye bağlı olarak birkaç gün devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Kaplı tabletler bir miktar sıvıyla birlikte, tercihen yemekten önce yutulmalı ve bölünmemeli ya da çiğnenmemelidir.

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

DOLOREX' in çocuklarda ve 14 yaşından küçük ergenlerde kullanılması önerilmez. 14 yaş ve üzerindeki ergenlerde günde 50 – 100 mg alınması, genellikle yeterlidir. Günlük toplam doz genellikle, 2-3 doza bölünmelidir. Maksimum günlük doz (150 mg), aşılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

DOLOREX'in farmakokinetiği yaşlı hastalarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozulmamasına rağmen, non-steroidal antienflamatuar 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 gastro-intestinal kanama olasılığına karşı takip edilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Bilinen kardiyovasküler hastalık ya da önemli kardiyovasküler risk faktörleri

Diklofenak, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-IV), iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve / veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Konjestif kalp yetmezliği (NYHA-I) veya kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleri olan hastalar sadece dikkatlice değerlendirildikten sonra diklofenak ile tedavi edilmelidir. Diklofenak ile kardiyovasküler riskler doz ve maruz kalma süresi ile birlikte artabileceğinden, en düşük etkili günlük doz mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

DOLOREX 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 DOLOREX uygulanırken dikkat edilmelidir (bkz., bölüm 4.4.).

Karaciğer yetmezliği:

DOLOREX 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 DOLOREX uygulanırken dikkat gösterilmelidir (bkz., bölüm 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde diklofenak potasyuma ya da yardımcı maddelerinden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.
- Aktif mide veya bağırsak ülseri, kanama veya perforasyon varlığında (bkz. bölüm 4.4. ve 4.8.),
- Önceki bir NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü
- Aktif veya nükseden peptik ülser/hemoraji ya da bu yönde tıbbi öykü (iki veya daha fazla kanıtlanmış ülserasyon veya kanama epizodu)
- 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 antiinflatuvar ilaçlar (NSAİ) gibi, DOLOREX de ibuprofen, asetilsalisilik asit veya diğer NSAİ'lerin kullanımı sonucu astım, anjiyoödem, ürtiker veya akut rinit atağı tetiklenen hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4. ve 4.8).
- Koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisinde peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (UYARILAR bölümüne bakınız).

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.
- DOLOREX 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; DOLOREX, 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). Aşırı duyarlılık reaksiyonları aynı zamanda miyokard enfarktüsüne yol açabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da yol açabilir. Bu tür reaksiyonların ilk semptomları, diklofenaka karşı alerjik reaksiyonla birlikte ortaya çıkan göğüs ağrısını içerebilir.

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

DOLOREX'in, kortikosteroidlerin yerine geçmesi veya kortikosteroid yetersizliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, kortikosteroidlerin kesilmesine karar verilirse tedavi kademeli olarak azaltılmalıdır.

DOLOREX'in iltihabı (ve ateş) azaltıcı farmakolojik etkisi, enfeksiyon dışı ve ağrılı olduğu düşünülen durumların komplikasyonlarını tespit etmekte bu tanısal belirtilerin etkinliğini azaltabilir.

Gastrointestinal Etkiler:

Ölümcül olabilen gastrointestinal kanama (hematemez, melena), ülserasyon veya perforasyon diklofenak dahil tüm NSAİİ'lerle bildirilmiştir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda, uyarıcı bir belirti ya da ciddi gastrointestinal olay hikayesi olsun veya olmasın görülebilir. Bunlar genellikle yaşlılarda daha ciddi sonuçlar doğurur. DOLOREX kullanmakta olan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon geliştiği takdirde ilaç kesilmelidir.

Bütün NSAİİ'ler gibi DOLOREX de; gastrointestinal (GI) hastalık düşündüren semptomları olan veya mide veya barsak ülseri, kanama ya da perforasyon düşündüren anamnez veren hastalarda ihtiyatla reçete edilmeli ve bu hastalar, tedavi sırasında yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8). Gastrointestinal kanama riski, NSAİİ dozu yükseldikçe, özellikle kanama veya perforasyon şeklinde bir komplikasyonun geliştiği ülser anamnezi veren hastalarda ve yaşlılarda olmak üzere artar.

Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir GI advers olay gelişen her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst GI ülser, majör kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık % 1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık % 2- 4'ünde meydana geldiği görülmektedir. Uzun süreli tedavi sırasında bu eğilimlerin devam etmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir GI olay gelişme olasılığını arttırmaktadır. Bununla birlikte, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir. NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya GI kanama hikayesine sahip hastalarda, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla GI kanama gelişme riski 10 kat fazladır. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda GI kanama riskini arttırabilecek diğer faktörler; oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, olası GI yan etki riskini en aza indirmek için, ilacın en düşük etkili dozu ve en kısa süreyle kullanılması önerilir. NSAİİ tedavisi sırasında, hastalar ve hekimler, gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirtileri açısından dikkatli olmalı; ciddi bir GI yan etki olasılığı dışlanamıyorsa, derhal ek değerlendirme ve tedavi başlatılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda, NSAİİ içermeyen alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Başta ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon olmak üzere NSAİİ'lere advers reaksiyon sıklığı yaşlılarda daha yüksektir (bkz. bölüm 4.2).

Özellikle kanama veya perforasyon gibi komplikasyonların eşlik ettiği vakalarda olmak üzere ülser anamnezi veren hastalardaki ve yaşlılardaki gastrointestinal toksisite riskinin azaltılması için tedaviye, etkili en düşük dozla başlanmalı ve devam edilmelidir.

Bu hastalarda, ayrıca düşük doz asetilsalisilik asit (ASA) veya gastrointestinal riski artırma olasılığı bulunan diğer tıbbi ürünlerin de kullanılması gereken hastalarda, proton pompası inhibitörleri veya mizoprostol gibi koruyucu ilaçlarla oluşturulacak kombinasyonların kullanılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Gastrointestinal toksisite anamnezi veren hastalar ve özellikle de ileri yaştakiler; alışılmadık herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanamayı) mutlaka bildirmelidir.

Sistemik kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, asetilsalisilik asit gibi anti-trombosit ilaçlar veya selektif serotonin geri-alım inhibitörleri gibi, ülserasyon veya kanama riskini artıran ilaçlar kullanan hastalarda dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı vakalarında da, mevcut hastalığın alevlenme olasılığı nedeniyle dikkatli olunması ve yakın tıbbi gözetim gerekir (bkz. bölüm 4.8).

Diklofenak da dahil olmak üzere NSAİİ'ler, gastrointestinal anastomoz sızıntısı riskinde artışla ilişkili olabilir. Gastrointestinal cerrahi sonrası diklofenak kullanılırken yakın tıbbi gözetim yapılması ve dikkatli olunması önerilir.

Hepatik etkiler:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da DOLOREX verilirken, mevcut hastalığın alevlenme olasılığı nedeniyle yakın tıbbi gözetime ihtiyaç vardır.

Diklofenak dahil diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, hastaların %15 kadarında bir veya birden fazla karaciğer enzim değerleri yükselebilir. Laboratuvar anormallikleri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedavinin devam etmesiyle geçici olabilir. NSAİİ'le gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST seviyelerinde dikkate değer artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, ikter ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir. Uzun süreli DOLOREX tedavisinde bir önlem olarak karaciğer fonksiyonlarının düzenli takibi önerilmektedir. Anormal karaciğer fonksiyonları devam eder veya kötüye giderse, karaciğer hastalığı geliştiğine işaret eden klinik bulgu ve belirtiler bulunursa veya eozinofili, döküntü v.b. diğer durumlar ortaya çıkarsa DOLOREX tedavisine son verilmelidir. Diklofenak kullanımıyla herhangi bir ön belirti olmaksızın hepatit gelişebilir.

DOLOREX, hepatik porfirisi olan hastalarda, atak başlatabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Renal Etkiler:

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinler renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için, hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Bu durumdaki hastalara NSAİİ uygulanması prostaglandin sentezinde ve ikincil olarak da renal kan akımında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır.

Diklofenak dahil NSAİİ tedavisiyle sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiğinden; kardiyak veya renal fonksiyon bozukluğu olan, hipertansiyon anamnezi veren, ileri yaşta olan, aynı zamanda diüretik veya böbrek fonksiyonunu anlamlı ölçüde etkileyen tıbbi ürünler kullanan ve herhangi bir nedenle (örneğin majör cerrahi öncesi ve sonrası) gelişebilen önemli ekstraselüler hacim eksikliği olan hastalarda özel dikkat gereklidir (bkz. Bölüm 4.3). Bu nedenle DOLOREX kullanırken bir önlem olarak böbrek fonksiyonlarının takibi önerilmektedir. İlaç kesildikten sonra genellikle tedavi öncesi duruma dönülür.

İlerlemiş Böbrek Hastalıkları:

DOLOREX'in ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiş bilgi mevcut değildir. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda DOLOREX tedavisi önerilmemektedir. Eğer DOLOREX tedavisinin başlatılması gerekiyorsa, hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

Deri Reaksiyonları:

Eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi; bazıları ölümcül ciddi deri reaksiyonlarının, DOLOREX dahil NSAİİ kullanımına nadiren eşlik ettiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı olmaksızın oluşabilir. Bu reaksiyonların gelişme riskinin en fazla olduğu dönem, tedavinin başlangıç dönemi olarak gözükmemekte ve söz konusu komplikasyonlar vakaların büyük bölümünde, tedavinin birinci ayı içerisinde ortaya çıkmaktadır. Tedavi sırasında deri döküntüsü, mukoza lezyonları veya diğer herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ortaya çıkarsa; DOLOREX kullanılmasına son verilmelidir.

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 Etkiler:

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, DOLOREX de hipertansiyon oluşumuna veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olur ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına yol açabilir. Tiyazid grubu diüretikler ya da kıvrım diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedaviye yanıtları azalabilir. DOLOREX de dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. DOLOREX tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

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

Diklofenak dahil NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak sıvı tutulumu ve ödem bildirildiği için hipertansiyon öyküsü ve konjestif kalp yetmezliği (NYHA-I) olan hastalar için uygun izlem ve tavsiye gereklidir.

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. 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 (bkz. Bölüm 4.3).

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

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

Hematolojik etkiler:

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

DOLOREX'in, yalnızca kısa süreli tedavi için kullanılması önerilir. Ancak daha uzun süre kullanılacaksa, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi kan sayımı takibi önerilmektedir.

Diğer NSAİİ'ler gibi, DOLOREX trombosit agregasyonunu geçici olarak inhibe edebilir (bkz. Bölüm 4.5). Aspirinin aksine trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri miktar bakımından daha az, daha kısa süreli ve geri çevrilebilir niteliktedir. Hemostaz kusuru olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Önceden varolan astım:

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

Astımı, mevsimsel alerjik riniti, burun mukozası şişliği (örneğin burup polipleri), kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya solunum yollarının kronik enfeksiyonları (özellikle alerjik rinit-benzeri semptomlarla bağlantılı olanlar) olan hastalarda NSAİİ ilaçlarla astım alevlenmeleri gibi reaksiyonlar (analjezik intoleransı/analjezik-astımı olarak da adlandırılır) , Quincke ödemi veya ürtiker, diğer hastalara kıyasla daha sık geliştiğinden; bu hastalarda özel önlemler (acil müdahaleye hazırlıklı olmak gibi) önerilir. Bu öneri, diğer maddelere karşı alerjisi olan; örneğin deri reaksiyonları, kaşıntı veya ürtiker geliştiği bilinen hastalar için de geçerlidir.

Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar da dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar, diklofenakı daha önce kullanmaksızın da ender olarak ortaya çıkabilir. DOLOREX aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gösteren astımlı hastalarda oluşmaktadır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4: Astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Enfeksiyon belirtilerini maskeleyeme:

Diğer NSAİİ'ler gibi, DOLOREX de farmakodinamik özelliklerinden dolayı enfeksiyon belirtilerini ve bulgularını maskeleyebilir.

Kadınlarda fertilitite:

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

Geriatrik hastalar:

Yaşlılarda temel tıbbi esaslara dikkat edilmelidir. Özellikle çelimsiz/güçsüz veya vücut ağırlığı düşük olan yaşlı hastalarda etkili en düşük dozun kullanılması önerilmektedir.

DOLOREX'in kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidin aniden kesilmesi hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süredir kortikosteroid kullanmakta olan hastalarda bu tedavinin durdurulmasına karar verilirse, tedavi yavaş ve kademeli olarak azaltılmalıdır.

DOLOREX'in [ateş ve] enflamasyonu azaltıcı farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmadığı düşünülen ağırlı durumların komplikasyonlarının tanınmasında önemli olan bu belirtilerin sağlayacağı faydayı azaltabilir.

DOLOREX, diğer NSAİİ'ler gibi, miyokard enfarktüsü (kalp krizi) veya inme gibi ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir; bu durumlar hastaneye yatışa ve hatta ölüme yol açabilir. Ciddi kardiyovasküler olaylar uyarıcı belirtiler olmadan da ortaya çıkabilse de, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, güçsüzlük, konuşma bozukluğu gibi belirti ve semptomlara karşı dikkatli olmalı ve bu durumlar ortaya çıktığında derhal tıbbi yardım almalıdır (bkz. kardiyovasküler etkiler).

DOLOREX, diğer NSAİİ'ler gibi, gastrointestinal rahatsızlıklara ve nadiren hastaneye yatışa ve hatta ölüme yol açabilecek ciddi gastrointestinal yan etkilere örneğin ülser ve kanama neden olabilir. Ciddi gastrointestinal ülserasyonlar ve kanamalar, uyarıcı semptomlar olmaksızın gelişebilse de, hastalar ülser ve kanamaya işaret edebilecek belirti ve semptomlara karşı dikkatli olmalı; epigastrik ağrı, dispepsi, melena (siyah renkli dışkı) ve hematemez (kanlı kusma) gibi durumlar gözlemlendiğinde tıbbi yardım almalıdır. Hastalara, bu takibin önemi hakkında bilgi verilmelidir (bkz. Gastrointestinal Etkiler: Ülser, Kanama ve Perforasyon Riski).

DOLOREX, diğer NSAİİ'ler gibi, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi hastaneye yatışa ve hatta ölüme yol açabilen ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilir. Ciddi cilt reaksiyonları herhangi bir uyarı vermeden ortaya çıkabilse de, hastalar deri döküntüsü, su toplaması , ateş veya kaşıntı gibi aşırı duyarlılık belirtilerine karşı dikkatli olmalı ve bu tür belirti veya semptomlar gözlemlendiğinde derhal

tıbbi yardım almalıdır. Hastalara, herhangi bir döküntü gelişmesi durumunda ilacı derhal kesmeleri ve mümkün olan en kısa sürede doktorlarına başvurmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

Hastalar, açıklanamayan kilo artışı veya ödem belirtilerini hekimlerine derhal bildirmelidir.

Hastalar, hepatotoksositeye ilişkin uyarı işaretleri ve semptomlar konusunda bilgilendirilmelidir (örneğin: bulantı, halsizlik, uyuşukluk, kaşıntı, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve grip benzeri semptomlar). Bu belirtiler ortaya çıkarsa, hastalara tedaviyi derhal kesmeleri ve acilen tıbbi yardım almaları gerektiği bildirilmelidir.

Hastalar, anafilaktoid reaksiyon belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir (örneğin: nefes almada zorluk, yüz veya boğazda şişme). Bu belirtiler ortaya çıkarsa, hastaların derhal acil tıbbi yardım almaları gerektiği konusunda uyarılmaları gerekir.

Gebeliğin ileri dönemlerinde, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, DOLOREX'ten kaçınılmalıdır; çünkü duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabilir.

DOLOREX kaplı tabletler sukroz içerdiğinden, nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Laboratuvar İzlemi:

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiği için, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (örneğin; eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkarsa ya da kötüleşirse DOLOREX tedavisi durdurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diklofenak gastrozestizan kaplı tablet veya diklofenak'ın diğer farmasötik formları kullanılırken aşağıdaki etkileşimler gözlemlenmiştir:

Göz önünde bulundurulması gereken gözlenmiş etkileşimler:

Güçlü CYP2C9 inhibitörleri:

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

Lityum:

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

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

Digoksin:

Birlikte kullanılan diklofenak, digoksinin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Serum digoksin düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Diüretikler ve antihipertansif ajanlar:

Diğer NSAİİ'ler gibi, diklofenakın diüretiklerle ya da antihipertansif ilaçlarla [örn. beta-blokörler, ACE inhibitörleri (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri)] birlikte kullanılması, vazodilatör prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla bunların antihipertansif etkisini azaltabilir. Bu nedenle söz konusu kombinasyonlar dikkatle kullanılmalı ve özellikle ileri yaştakiler olmak üzere hastaların kan basıncı, belli aralıklarla izlenmelidir. Hastalar yeterince hidrate durumda olmalı ve nefrotoksosite riskinin artması nedeniyle böbrek fonksiyonunun, özellikle diüretiklerin veya ACE inhibitörlerinin diklofenakla birlikte kullanılmaya başlanması ardından ve sonrasında periyodik olarak izlenmesi düşünülmelidir. (bkz. Bölüm 4.4).

Furosemid:

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, DOLOREX 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 (bkz. Bölüm 4.4: Renal Etkiler) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Varfarin:

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

Aspirin:

DOLOREX aspirinle birlikte verildiğinde, serbest DOLOREX 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.

Siklosporin:

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak böbrek prostaglandinleri üzerindeki etkileri nedeniyle siklosporin nefrotoksitesini artırabilir. Bu nedenle, siklosporin kullanmakta olan hastalara, bu ilacı kullanmayan hastalara kıyasla daha düşük dozda verilmelidir.

Takrolimus:

NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde nefrotoksosite riskinde bir artış olabilir. Buna hem NSAİİ hem de kalsinörin inhibitörünün renal antiprostagladin etkileri aracılık edebilir.

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 düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Kinolon türevi antibakteriyal ilaçlar:

NSAİİ'lerle kinolonların birlikte kullanılmalarından dolayı çok ender olarak konvülsiyonlar bildirilmiştir. Bu durum önceden epilepsi veya konvülsiyon öyküsü olan veya olmayan hastalarda görülebilir. Bu nedenle, zaten bir NSAİİ ilaç almakta olan hastalarda kinolon kullanımını düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

Göz önünde bulundurulması gereken öngörülen etkileşimler:

Siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ve kortikosteroidler:

Diklofenakın diğer sistemik NSAİİ'lerle veya kortikosteroidlerle birlikte kullanılması, gastrointestinal kanama ve ülserasyon riskini artırabilir. İki veya daha fazla NSAİİ ilacın birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Antikoagülanlar ve anti-trombosit ilaçlar:

Diklofenakın antikoagülanlarla veya anti-trombosit ilaçlarla birlikte kullanılması kanama riskini artıracığından, dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Klinik çalışmalarda diklofenakın antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olduğuna dair bir işaret olmamasına rağmen, diklofenak ve antikoagülanları birlikte alan hastalarda, kanama riskinin arttığına ilişkin bildirimler bulunmaktadır. Bu nedenle böyle hastaların yakından izlenmesi tavsiye edilir. Diğer non-steroid antienflamatuar ajanlarda olduğu gibi, yüksek dozda diklofenak, trombosit agregasyonunu geri dönüşü olarak inhibe edebilir.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI):

Diklofenak dahil sistemik NSAİİ'lerin ve selektif serotonin geri-alım inhibitörlerinin birlikte kullanılması, gastrointestinal kanama riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Antidiyabetikler:

Klinik çalışmalar diklofenakın oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte, onların klinik etkilerini etkilemeksizin verilebileceğini göstermiştir. Ancak, diklofenak tedavisi sırasında antidiyabetik ilaçların dozunu ayarlamayı gerektirecek hipoglisemik ve hiperglisemik etkiler görülebildiği izole olarak bildirilmiştir. Bu sebeple, diklofenakın antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanılması sırasında tedbir olarak kan glikoz düzeyinin izlenmesi önerilir.

Fenitoin:

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

Metotreksat:

Diklofenak, metotreksatın tübüler renal klirensini inhibe edebilir ve bu şekilde metotreksat düzeyleri artabilir. Metotreksatın kan konsantrasyonları yükselebileceğinden ve bu ilaca ait toksisite artabileceğinden, metotreksat tedavisinden önceki veya sonraki 24 saat içerisinde diklofenak dahil NSAİİ'ler kullanılırken dikkatli olunması önerilir. Diklofenak da dahil olmak üzere metotreksat ve NSAİİ'ler, birbirleri arasında 24 saat geçmeden verildiğinde ciddi toksisite vakaları bildirilmiştir. Bu etkileşime NSAİİ varlığında böbrek atılımının bozulmasından kaynaklanan metotreksat birikimi aracılık eder.

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 glikozitler:

Kardiyak glikozitlerin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanılması, kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, GFR'yi azaltabilir ve plazma glikozit seviyelerini artırabilir.

Mifepriston:

NSAİİ'ler, mifepriston uygulamasından 8-12 gün sonra kullanılmamalıdır, çünkü NSAİİ'ler, mifepristonun etkisini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C/D (İlk iki trimesterde C, son trimesterde D)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için herhangi bir öneride bulunulmasını destekleyen veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, erken gebelikte bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra, düşük ve/veya kalp malformasyonu ve gastroşizis riskinde bir artış olduğunu düşündürmektedir. Kardiyovasküler malformasyon için mutlak risk %1'den daha düşük bir değerden yaklaşık %1,5'e yükselmiştir.

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

Ayrıca, organogenetik dönemde bir prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler olanlar dahil çeşitli malformasyonların insidansının arttığı bildirilmiştir.

Gebeliğin 20. haftasından itibaren DOLOREX kullanımı, fetal böbrek fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan oligohidramnios neden olabilir. Bu durum, tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir ve genellikle tedavi kesildiğinde geri dönüşlüdür. Ek olarak, ikinci trimesterde tedaviyi takiben, çoğu tedavinin kesilmesinden sonra düzelen duktus arteriosus daralması raporları mevcuttur. Bu nedenle, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde çok gerekli olmadıkça DOLOREX verilmemelidir. DOLOREX, gebe kalmayı deneyen bir kadın tarafından kullanılıyorsa veya gebeliğin birinci veya ikinci trimesterinde kullanılıyorsa, doz olabildiğince düşük tutulmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Gebeliğin 20. haftasından itibaren diklofenak maruziyetinden sonra birkaç gün

süreyle oligohidramnios ve duktus arteriosus daralması için antenatal izleme düşünülmelidir. Oligohidramnios veya duktus arteriosus daralması bulunursa DOLOREX kesilmelidir.

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

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken daralması/kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Renal disfonksiyon (yukarı bakınız)

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

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

Sonuç olarak DOLOREX, gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Diklofenak, diğer NSAİİ'ler gibi anne sütüne az miktarda geçer. DOLOREX bu nedenle, bebekte istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına yol açmamak emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları, gelişimsel anormalliklere dair herhangi bir bulgu göstermemiştir. Ancak, hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları her zaman insanlardaki yanıtları öngöremez. Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Diğer NSAİİ'ler gibi DOLOREX kullanılması da kadınlarda fertilitayı olumsuz etkileyebileceğinden, gebe kalmak isteyen kadınlarda önerilmez. Gebe kalmakta zorluk çeken ya da kısırlık açısından tetkik edilen kadınlarda DOLOREX tedavisinin durdurulması düşünülmelidir. (bkz. Bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki istenmeyen etkiler DOLOREX kaplı tabletin ve/veya diklofenakın diğer farmasötik formlarının kısa ya da uzun süre kullanılması sırasında bildirilmiştir.

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, irritabilite, psikotik bozukluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi.

Seyrek: Uyku hali, yorgunluk

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

Bilinmiyor: Konfüzyon, halüsinasyon, duyu bozukluğu, halsizlik.

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozukluğu, bulanık görme, çift görme.

Bilinmiyor: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo.

Çok seyrek: Kulak çınlaması, işitmede zayıflama.

Kardiyak hastalıklar

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

Bilinmiyor: Kounis Sendromu

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon, vaskülit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Astım (dispne dahil).

Çok seyrek: Pnömonit.

Gastrointestinal hastalıklar

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

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

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.

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 dermatit, egzema, eritem, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), eksfoliyatif dermatit, alopesi, ışığa duyarlılık reaksiyonu, purpura, Henoch-Schonlein purpura, kaşıntı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Ödem.

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

Seçili advers ilaç reaksiyonlarının açıklaması

Arteriyotrombotik olaylar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Diklofenak doz aşımının neden olduğu, tipik bir klinik tablo yoktur. Doz aşımında kusma, gastrointestinal kanama, ishal, göz kararması, kulak çınlaması veya konvülsiyon görülebilir. Ciddi zehirlenmelerde, akut böbrek yetersizliğinin ve karaciğer hasarının gelişmesi mümkündür.

Terapötik önlemler

Diklofenak dahil NSAİİ'lerle akut zehirlenmelerin tedavisi temel olarak destek önlemlerinin alınması ve semptomatik tedavi uygulanması şeklindedir. Hipotansiyon, böbrek yetmezliği, konvülsiyon, gastrointestinal bozukluk ve solunum depresyonu gibi komplikasyonlar gelişirse, destek önlemleri alınmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Zorlu diürez, diyaliz veya hemoperfüzyon gibi özel önlemler; NSAİİ'lerin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması ve yüksek oranda biyotransformasyona uğraması yüzünden, diklofenak dahil NSAİİ'lerin atılımına muhtemelen yardımcı değildir.

Toksik olabilecek doz aşımından sonra aktif kömür kullanılması ve yaşamı tehlikeye sokacak boyutlardaki doz aşımından sonra mide dekontaminasyonu (kusturma, midenin yıkanması) düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvar ve antiromatizmal ürünler, non-steroidaller.

ATC kodu: M01AB05.

Etki mekanizması

DOLOREX; belirgin antiromatik, analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özelliklere sahip bir nonsteroidal bileşik olan diklofenakin potasyum tuzunu içerir. Deneylerle gösterilmiş olan prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu, etki mekanizmasının temeli olarak kabul edilmektedir. Prostaglandinler enflamasyon, ağrı ve ateş meydana gelmesinde büyük rol oynarlar.

Etkilerinin çabuk başlaması nedeniyle DOLOREX, akut ağrılı ve enflamatuvar durumların tedavisinde özellikle uygundur.

Diklofenak potasyum *in vitro* olarak, insanlarda ulaşılan eşdeğer konsantrasyonlarda, kıkırdaktaki proteoglikan biyosentezini baskılamaz.

Farmakodinamik etkiler

DOLOREX'in orta ve ileri derecede şiddetli ağrıda belirgin analjezik etki gösterdiği bulunmuştur. Örneğin travmaya veya cerrahi girişimlere bağlı enflamasyon varlığında hem spontan, hem de hareket sırasındaki ağrıyı hızla iyileştirir; enflamatuvar şişliği ve yaradaki ödemi azaltır.

Klinik çalışmalar etkin maddenin primer dismenorede ağrının giderilmesini ve kanamayı azalttığını da göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Diklofenak, diklofenak potasyum kaplı tabletlerden hızla ve tamamen emilir. Emilim, ilacın alımından hemen sonra başlar ve eşdeğer dozdaki mide asidine dayanıklı diklofenak sodyum tabletlerindeki miktar kadar emilir.

50 mg'lık bir kaplı tabletin alınmasından 20-60 dakika sonra plazmadaki ortalama doruk konsantrasyonu olan 3,9 mikromol/l'ye ulaşılır. Yemeklerle birlikte alınması, emilen diklofenak miktarını etkilemez, yalnızca emilim başlangıcını ve hızını hafifçe geciktirebilir.

Diklofenakin yaklaşık yarısı karaciğerden geçerken metabolize olduğundan ("ilk geçiş" etkisi), oral veya rektal kullanım sonrasındaki plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altındaki alan

(EAA değeri), eşdeğer dozun parenteral yoldan verilmesinden sonraki EAA değerinin yarısı kadardır.

Farmakokinetik özellikler, tekrarlanan uygulamalardan sonra değişmez. Önerilen dozaj sınırları arasında kalındığında hiçbir birikim oluşmaz.

Dağılım:

Diklofenak başta albümin (%99.4) olmak üzere serum proteinlerine %99.7 oranında bağlanır. Hesaplanan görünen dağılım hacmi, 0.12-0.17 l/kg'dır.

Diklofenak, sinovyal sıvıya geçer ve burada, plazmada doruk seviyelerine eriştikten 2-4 saat sonra maksimal konsantrasyonlara ulaşır. Sinovyal sıvıdaki görünen eliminasyon yarı-ömrü 3-6 saattir. Plazmadaki doruk seviyelere ulaşılmasından 2 saat sonra sinovyal sıvıdaki aktif madde konsantrasyonları, plazmadakinden yüksektir ve 12 saate kadar yüksek değerlerde 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 (bkz. Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Diklofenak biyotransformasyonu kısmen intakt molekülün glukuronidasyonu ile, fakat esas olarak tek ve çoğul hidroksilasyonu ve metoksilasyonu ile oluşur ve çoğu glukuronid konjugasyon ürünlerine dönüşen, birçok fenolik metabolit (3'-hidroksi-, 4'-hidroksi-, 5-hidroksi-, 4',5-dihidroksi- ve 3'-hidroksi-4' -metoksi-diklofenak) meydana gelir. Bu fenolik metabolitlerin ikisi, diklofenaka kıyasla daha az olmakla birlikte biyolojik aktiviteye sahiptir.

Eliminasyon:

Diklofenakın plazmadan total sistemik klirensi 263 ± 56 ml/dak.'dır (ortalama değer $\pm$ SD). Plazmadaki terminal yarı-ömrü 1-2 saattir. İkisi aktif olan 4 metabolitin plazmadaki yarı-ömrüleri de kısa olup 1-3 saat kadardır. 3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenak metabolitinin plazmadaki yarı-ömrü çok daha uzundur ama bu metabolit, hemen hemen inaktiftir.

Günlük 50 mg dozda 8 gün boyunca tekrarlanan DOLOREX uygulaması, plazmada diklofenak birikimine neden olmaz.

Verilen dozun %60 kadarı intakt molekülün glukuronid konjugasyon ürünü ve hemen hepsi glukuronid konjugasyon ürünlerine dönüşen metabolitler şeklinde idrarla atılır. Dozun %1' den daha düşük bir bölümü değişmeden idrarla atılır. Dozun geri kalanı, yine metabolitler şeklinde olmak üzere safra yoluyla dışkı ile vücuttan atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Diklofenak, doğrusal farmakokinetik sergiler. Emilen miktar, dozun miktarı ile doğrusal orantıdadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Tek-doz kinetiğiyle ilgili bilgiler, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, genellikle uygulanan dozaj programı dahilinde değişmemiş aktif maddenin birikmediği izlenimini vermektedir. Dakikada 10 ml'den daha düşük kreatinin klirensi değerlerinde, hidroksi

metabolitlerinin hesaplanan kararlı durum plazma düzeyleri, normal kişilerinkinin 4 katı kadardır. Ancak bu metabolitler, sonunda safra yoluyla vücuttan atılır.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

DOLOREX'in çocuklarda ve 14 yaşından küçük ergenlerde kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

Geriatrik popülasyon:

İlacın emiliminde, metabolizmasında veya vücuttan uzaklaştırılmasında yaşa bağlı herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Klinik çalışmalar:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut ve tekrarlanan doz toksisite çalışmalarından elde edilen klinik-öncesi veriler; ayrıca diklofenakla yapılan genotoksisite, mutajenite ve karsinojenite çalışmaları; amaçlanan terapötik dozlarda insanlar için spesifik bir tehlike olmadığını göstermiştir. Standart preklinik hayvan çalışmalarında diklofenakın farelerde, sıçanlarda veya tavşanlarda teratojen etkiye sahip olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur.

Diklofenak sıçanlarda, anne-baba fertilitesi üzerinde etki göstermemiştir. Maternal toksik dozlarda minimal fetal etkileri dışında yavruların doğum öncesi, sırası ve sonrası gelişmeleri, diklofenaktan etkilenmemiştir.

NSAİİ verilmesi (diklofenak dahil), tavşanlarda ovulasyonu ve sıçanlarda implantasyon ve plasantasyonu inhibe etmiş, hamile sıçanlarda duktus arteriosusun erken kapanmasına sebep olmuştur. Sıçanlarda diklofenakın maternal toksik dozları distosi, uzamış gestasyon, fetal sağkalımda düşüş ve intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili bulunmuştur. Diklofenakın hem üreme parametreleri ve doğum hem de rahim içindeyken 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

Çekirdek:

Tribazik kalsiyum fosfat

Mısır Nişastası

PVP K 30

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silikondiyoksit (200)

Magnezyum stearat

Kaplama:
Oleat gliserol
Hidroksipropil metil selüloz
Şeker (sukroz)
Talk
Polietilen glikol
Demir oksit kırmızısı
Titan dioksit
Jelatin 160 bloom (sıgır jelatini)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 veya 20 kaplı tablet içeren PVC/Al blister ambalajda.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467
Maslak / Sarıyer/ İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

172/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 07.12.1994

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ