KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOLTAREN 50 mg enterik kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Diklofenak sodyum 50 mg

Yardımcı madde:
Laktoz monohidrat (inek kaynaklı) 25 mg

Yardımcı maddelerin için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet
Açık kahverengi, yuvarlak, bikonveks ve kenarları eğimli, bir yüzü "CG", diğer yüzü "GT" baskılı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas-iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
Genel bir öneri olarak, doz kişiye göre ayarlanmalıdır. İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için önerilen en düşük dozun en kısa sürede kullanılmasıyla azaltılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi

Erişkinler:
Tavsiye edilen başlangıç günlük dozu 100-150 mg'dır. Daha hafif vakalarda, uzun süreli tedavide olduğu gibi, günde 75-100 mg VOLTAREN verilmesi genellikle yeterlidir.

Günlük doz 2-3'e bölünmelidir. Gece ağrısını ve sabah sertliğini önlemek için gündüz tabletlerle sürdürülen tedavi, gece yatarken uygulanan bir süpozituvar ile (maksimum günlük doz 150 mg olacak şekilde) desteklenebilir.

Primer dismenorede günlük doz kişiye göre ayarlanmalıdır. Günlük doz genellikle 50-150 mg'dır. Başlangıçta 50-100 mg verilmeli ve gerekirse bu doz birkaç menstrüel siklus içinde günde maksimum 150 mg'a kadar çıkarılmalıdır. İlk semptomlar görüldüğünde tedaviye başlanmalı ve semptomatolojiye bağlı olarak birkaç gün sürdürülmelidir.

Uygulama şekli:
Tabletler sıvı ile, bütün olarak, tercihen yemekten önce yutulmalıdır ve bölünmemeli ya da çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Doz gücünden dolayı, VOLTAREN 50 mg enterik kaplı tabletlerin çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon: VOLTAREN'in farmakokinetiği yaşlı hastalarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozulmamasına rağmen, non-steroidal antienflamatuar (NSAİ) 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:
Konjestif kalp yetmezliği (NYHA I) veya kardiyovasküler hastalık açısından önemli risk faktörleri olan hastalar (örn., ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamayan hipertansiyon), diklofenak ile sadece dikkatli kardiyovasküler değerlendirme sonrasında tedavi edilmelidirler. Diklofenak ile kardiyovasküler riskler, doz ve maruz kalma süresi ile artabileceğinden ve mümkün olan en kısa süre için en düşük etkili günlük doz kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.)

Böbrek yetmezliği:
VOLTAREN 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 VOLTAREN uygulanırken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4.).

Karaciğer yetmezliği:
VOLTAREN 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 VOLTAREN uygulanırken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.
- Aktif gastrik ülser ve/veya duodenum ülseri, kanama ya da perforasyonda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8),
- Gebeliğin son trimesterinde (bkz. Bölüm 4.6.)
- Karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh sınıf C) (karaciğer ve asitli siroz)
- Böbrek yetmezliğinde (GFR <15 ml / dak / 1.73 m^2)
- İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve konjestif kalp yetmezliği (NYHA sınıflandırması II-IV) durumlarında
- İnflamatuar barsak hastalığında (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit gibi)
- Daha önceden diğer nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar gibi, VOLTAREN de asetilsalisilik asit veya diğer prostaglandin sentetaz enzimini inhibe eden NSAİ ilaç kullanımı ile bronkospazm, ürtiker, nazal polipler, anjiyoödem, alerji ve akut rinit atakları

tetiklenen hastalarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) kontrendikedir. Bu hastalarda NSAİ ilaçlara şiddeti, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar oluştuğu bildirilmiştir.
- Koroner arter bypass grefti (CABG) cerrahisinde post-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.
- NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü.
- Aktif veya tekrarlayan peptik ülser / kanama öyküsü (kanıtlanmış ülserasyon veya kanamanın iki veya daha fazla farklı epizotu).

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.
- VOLTAREN koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisinde post-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; VOLTAREN, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri gibi sistemik NSAİ ilaçlarla eşzamanlı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Temel tıbbi gerekçelerden dolayı yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle, hassas veya düşük vücut ağırlığına sahip yaşlılarda en düşük etkili dozun kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Diklofenak dahil olmak üzere diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, ilaca daha önce maruziyet olmaksızın anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8).

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

Steroidal olmayan anti-enflamatuar ilaçlarla (NSAİİ'ler) tedavi sırasında herhangi bir zamanda COX-2 seçici olsun veya olmasın, uyarı semptomları veya predispozan bir geçmişi olmasa bile, gastrointestinal ülserasyon, kanama veya delinme oluşabilir. Bu riski en aza indirmek için, mümkün olan en kısa tedavi süresi için en düşük etkili doz verilmelidir.
Plasebo kontrollü çalışmalar, bazı COX-2 seçici inhibitörleri ile trombotik kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyon riskinde artış olduğunu göstermiştir. Bu riskin, bireysel

NSAİİ'lerin COX-1 / COX-2 seçiciliği ile doğrudan ilişkili olduğu henüz bilinmemektedir. Şu anda maksimum diklofenak dozu ile uzun süreli tedavi için karşılaştırılabilir klinik çalışma verisi mevcut olmadığından, benzer şekilde yüksek risk olasılığı göz ardı edilemez. Bu tür veriler elde edilinceye kadar, klinik olarak doğrulanmış koroner kalp hastalığı, serebrovasküler bozukluklar, periferik arter tıkayıcı hastalığı veya önemli risk faktörleri (örn., Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara içme) olan hastalarda diklofenak kullanılmadan önce dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesi yapılmalıdır). Bu risk nedeniyle, en düşük etkili doz mümkün olan en kısa tedavi süresi için verilmelidir.

NSAİİ'lerin böbrek üzerine olan etkileri ödem ve/veya arteriyel hipertansiyon ile sıvı tutulmasını içerir. Bu nedenle, diklofenak, kalp yetmezliği olan hastalarda ve sıvı tutulmasına yatkın olan diğer durumlarda dikkatli kullanılmalıdır. Aynı zamanda, eş zamanlı diüretik veya ACE inhibitörleri alan veya hipovolemi riski yüksek olan hastalarda da dikkat edilmelidir.
Sonuçlar yaşlılarda genellikle daha ciddidir. VOLTAREN ile tedavi gören hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon meydana gelirse, ilaç alımı kesilmelidir.

Gastrointestinal Etkiler:
Ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, 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 VOLTAREN 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 VOLTAREN reçetelenirken özel dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ülser öyküsü olan hastalarda ve yaşlılarda NSAİİ 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 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 mizoprostol) kombine tedavi düşünülmelidir.

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

Beraberinde, varfarin gibi sistemik kortikosteroidler, antikoagülanlar, asetilsalisilik gibi 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).

Klinik tabloları ağırlaşabileceği için ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan hastalarda yakın tıbbi takip yapılmalıdır ve dikkatli olmak gerekmektedir (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:
Klinik tabloları ağırlaşabileceği için karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda VOLTAREN reçetelendiğinde yakın tıbbi takip yapılmalıdır.

Diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi diklofenak sodyum ile de karaciğer enzimlerinden bir veya birden fazlası yükselebilir. Bu durum, diklofenak ile ilgili klinik çalışmalarda (hastaların yaklaşık %15'inde) çok sık gözlenmiştir, ancak klinik semptomlar nadiren görülmüştür. Bu vakaların çoğu, belirgin olmayan artışlar içermektedir. Sık sık (vakaların % 2,5'inde) gözlenen artışlar ılımlıdır (normalin üst sınırının ≥ 3 ila <8 katı), bununla birlikte belirgin artışların (normal limitin üst sınırının ≥8 katı) görülme sıklığı %1 civarında kalmıştır. Yukarıda belirtilen klinik çalışmalarda, artmış karaciğer enzim seviyelerine, vakaların % 0,5'inde klinik olarak ortaya çıkan karaciğer hasarı eşlik etmiştir. Yüksek enzim seviyeleri ilacın kesilmesinden sonra genellikle geri dönüşümlü olmuştur. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir. VOLTAREN ile uzun süreli tedavi sırasında (örneğin tablet ya da suppozituvarlar ile), 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 (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse VOLTAREN tedavisi kesilmelidir. Diklofenak sodyum kullanımı ile prodromal semptomlar olmaksızın hepatit görülebilir. Hepatik porfirisi olan hastalarda VOLTAREN kullanılırken dikkatli olunmalıdır, çünkü atak tetiklenebilir.

Renal Etkiler:
Prostaglandinlerin böbrek kan akışını sürdürmedeki önemi nedeniyle, diklofenak dahil yüksek dozda NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavi sıklıkla (% 1-10) ödem ve hipertansiyona neden olur. Kardiyak veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hipertansiyon öyküsü olan hastalarda, yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonunu önemli ölçüde etkileyebilecek diüretikler veya tıbbi ürünler ile birlikte tedavi gören hastalarda ve herhangi bir nedenden dolayı (örneğin majör ameliyattan önce veya sonra) önemli derecede hücre dışı hacim kaybı olan hastalarda özellikle dikkat gerekir (bkz. Bölüm 4.3). VOLTAREN kullanılan bu gibi durumlarda, önlem olarak böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilmektedir. Hastalar genellikle tedavi kesildikten sonra, tedavi öncesi durumlarına geri dönerler.

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 (örneğin majör cerrahi öncesi ve sonrası) gelişebilen önemli ekstraselüler hacim eksikliği olan hastalarda özel bir dikkat gereklidir (bkz. Bölüm 4.3). Böyle vakalarda VOLTAREN kullanıldığında, önleyici tedbir olarak, renal fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. İlaç kesildikten sonra genellikle tedavi öncesi duruma dönülür.

İlerlemiş Böbrek Hastalıkları:
VOLTAREN'in ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalarda elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda VOLTAREN tedavisi önerilmemektedir. Eğer VOLTAREN tedavisi başlatılmışsa hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

Deri Reaksiyonları:
VOLTAREN de dahil olmak üzere NSAİ ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir eksfolyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizi (Lyell's sendromu), generalize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü sendromunu (DRESS) da 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 göründüğü anda ya da aşırı duyarlılığın herhangi bir başka belirtisi ortaya çıktığında VOLTAREN kesilmelidir.

Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Etkiler:
Diklofenak tedavisine, kardiyovasküler olaylar için önemli risk faktörlerini (örneğin, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, sigara gibi) taşıyan hastalarda, ancak dikkatli bir değerlendirme sonrasında başlanmalıdır. Diklofenakın kardiyovasküler riskleri doz ve maruz kalma süresi ile birlikte artabileceğinden, en düşük etkili günlük doz mümkün olan en kısa süre için kullanılmalıdır. Bu yüzden, diklofenak tedavisinde mümkün olan en kısa tedavi süresi ve en düşük etkili doz tercih edilmelidir. Özellikle 4 haftayı aşan tedavilerde, Sağlık mesleği mensuplarını, hastaların diklofenak tedavisine devam etme gerekliliğini düzenli olarak tekrar değerlendirmelidir.

Diklofenak dahil olmak üzere NSAİİ tedavisi ile bağlantılı olarak sıvı tutulumu ve ödem bildirilmiş olduğundan, hipertansiyon ve/veya hafif ila orta konjestif kalp yetmezliği olan hastaların uygun şekilde takip edilmesi ve bu hastalara uygun önerilerde bulunulması gerekmektedir.

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.

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

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, VOLTAREN trombosit agregasyonunu geçici olarak inhibe edebilir. Hemostaz defektleri, kanama diyatezi veya hematolojik anormallikleri olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

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) 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, örneğin cilt reaksiyonları, kaşıntı ya da ürtikeri olan hastalar için de geçerlidir.

Alerjik Reaksiyonlar:
Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlarla olduğu gibi, diklofenak ile ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir.

NSAİ ilaçlarla tedavi edilen hastalarda Kounis sendromu vakaları bildirilmiştir. Kounis sendromu, koroner arterlerin daralması da dahil olmak üzere alerjik veya hipersensitivite (aşırı duyarlılık) reaksiyonu nedeniyle oluşan kardiyovasküler semptomları içerir ve potansiyel olarak miyokard enfarktüsüne yol açabilir.

Enfeksiyon belirtilerini maskeleme:
Diğer NSAİ ilaçlar gibi, VOLTAREN de farmakodinamik özelliklerinden dolayı, enfeksiyonun belirti ve bulguları maskeleyebilir.

Kadınlarda fertilite:
VOLTAREN kullanımı, kadın fertilitesini olumsuz etkiler ve hamile kalmaya çalışan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Hamile kalmada zorlanan veya kısırlık incelemesinden geçmekte olan kadınlarda VOLTAREN kullanımının durdurulması düşünülmelidir.

Geriyatrik hastalar:
Yaşlı hastalarda, temel tıbbi esaslara dikkat edilmelidir. Özellikle, çelimsiz/güçsüz veya vücut ağırlığı düşük olan yaşlı hastalara etkili en düşük doz verilmesi tavsiye edilir.

VOLTAREN tabletleri laktoz içerir ve bu nedenle nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve etkileşim şekilleri

VOLTAREN'in selektif sikloksijenaz-2 inhibitörleri de dahil diğer sistemik NSAİİ'larla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Aşağıdaki etkileşimler, VOLTAREN tabletler ve/veya diklofenakın diğer farmasötik formları ile gözlemlenenleri içermektedir.

Göz önünde bulundurulması gereken gözlenmiş etkileşimler:

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

CYP2C9 indükleyicileri:
Diklofenak ile CYP2C9 indükleyicilerini (rifampisin gibi) birlikte uygularken dikkatli olunması gerekir. Bu, plazma konsantrasyonunda önemli bir düşüşe ve diklofenak'a karşı aşırı maruziyete neden olabilir.

Lityum:
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, 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 nefrotoksisite nedeniyle özellikle diüretikler ve ACE inhibitörleri ile eşzamanlı olarak kullanmaya başlanmasının ardından ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonunun takibine önem verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Siklosporin ve Takrolimus:
Diklofenak, diğer NSAİ ilaçlar gibi renal prostaglandinler üzerine etkisiyle siklosporin ve takrolimusun nefrotoksisitesini artırabilir. Bu hastalarda diklofenak, siklosporin veya takrolimus almayan hastalarda kullanılan doza göre daha düşük dozlarda verilmelidir.

Hiperkalemiye neden olduğu bilinen ilaçlar:
Potasyum tutucu diüretikler, siklosporin, takrolimus ve trimetoprim ile eş zamanlı tedavi serum potasyum düzeylerinin artması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, serum potasyum düzeyleri sıkça kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Kinolon türevi antibakteriyel ilaçlar:
NSAİ ilaçlarla kinolonların birlikte kullanılmalarından kaynaklanmış olabilen izole konvülsiyon bildirimleri bulunmaktadır.

Furosemid:
Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, VOLTAREN 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) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir

Diğer NSAİ İlaçlar ve kortikosteroidler:
Diklofenak ve diğer sistemik NSAİ ilaçlar ya da kortikosteroidlerin birlikte uygulanması gastrointestinal istenmeyen etkilerin sıklığını artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar:
Birlikte uygulanmaları kanama riskini artırabileceği için dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışmalarda VOLTAREN'in, antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olduğuna dair bir işaret olmamasına rağmen, VOLTAREN ve antikoagülanları birlikte alan hastalarda, çok ender olarak kanama riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle böyle hastaların dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

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:
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):
Diklofenak sodyum dahil sistemik NSAİ ilaçlar ve SSRI'ların birlikte uygulanmaları gastrointestinal kanama riskini arttırabilir (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.

Ayrıca, önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda diklofenak ile birlikte uygulanma sonucu metabolik asidoz riski, izole edilmiş raporlarda mevcuttur.

Metotreksat:
Diklofenak dahil NSAİ ilaçlar, metotreksat tedavisinden önceki veya sonraki 24 saat içinde verildiğinde metotreksatın kandaki konsantrasyonları yükselebileceğinden ve toksisitesi artabileceğinden dikkat edilmesi önerilir.

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.

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

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

Kardiyak glikozidler:
Hastalarda kardiyak glikozidler ve NSAİİ'lerin eşzamanlı kullanımı kalp yetmezliğini kötüleştirebilir, GFR'yi azaltabilir ve plazma glikozid düzeylerini artırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
İlk iki trimesterde C, son trimesterde D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

VOLTAREN kullanımı, kadın fertilitesini olumsuz etkileyebilir ve hamile kalmaya çalışan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Hamile kalmada zorlanan veya kısırlık incelemesinden geçmekte olan kadınlarda VOLTAREN kullanımının durdurulması düşünülmelidir.

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

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. Bu çalışmaların sonucuna göre kardiyovasküler malformasyon için mutlak risk % 1'den azken, 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 birinci ve ikinci trimesterlerinde, kesinlikle gerekli olmadıkça diklofenak verilmemelidir. Diklofenak gebe kalmaya çalışan bir kadın tarafından veya gebeliğin ilk veya ikinci trimesterleri sırasında kullanılıyorsa, doz düşük ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Oligohidramniyoz/Yenidoğan Böbrek Yetmezliği:
NSAİİ'lerin gebeliğin yaklaşık 20. haftasında veya daha sonrasında kullanımı, oligohidroamniyoz ve bazı durumlarda yenidoğan böbrek yetmezliğine yol açan fetal böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. NSAİİ başlangıcından 48 saat sonra nadiren oligohidroamniyoz bildirilmiş olmasına rağmen, bu olumsuz sonuçlar ortalama olarak günler ilâ haftalarca tedaviden sonra görülür. Oligohidroamniyoz, her zaman olmasa da sıklıkla tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir. Uzamış oligohidroamniyoz komplikasyonları, örneğin, uzuv kontraktürlerini ve gecikmiş akciğer olgunlaşmasını içerebilir. Bazı pazarlama sonrası bozulmuş yenidoğan böbrek fonksiyonu vakalarında, değişim transfüzyonu veya diyaliz gibi invaziv prosedürler gerekli olmuştur. VOLTAREN tedavisi 48 saati aşarsa, amniyotik sıvının ultrasonla izlenmesini düşünün. Oligohidramniyoz oluşursa VOLTAREN'i sonlandırın ve klinik uygulamaya göre takip edin.

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

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon ile birlikte)
- Renal disfonksiyon; oligohidramniyoz ile birlikte böbrek yetmezliğine ilerleyebilir.

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 VOLTAREN, 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 VOLTAREN uygulanmamalıdır.

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VOLTAREN kullanırken görme bozuklukları, baş dönmesini de içeren sersemlik hali, uyku hali ya da diğer merkez sinir sistemi bozuklukları yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmamalıdırlar.

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.

Aşağıdaki yan etkiler diklofenakla yapılan klinik çalışmalardan ve kendiliğinden bildirilen yan etkilerden toplanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek ≥.1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler, VOLTAREN tabletler ve/veya kısa ya da uzun süreli 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, 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, serebrovasküler olay.
Bilinmiyor:
Konfüzyon, halusinasyon, duygu bozukluğu, halsizlik.

Göz hastalıkları
Çok seyrek:
Görme bozukluğu, bulanık görme, çift görme.
Bilinmiyor:
Optik nörit.

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın:
Vertigo.
Çok seyrek:
Kulak çınlaması, işitmede zayıflama.

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan*:
Miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, palpitasyonlar, göğüs ağrısı.
Bilinmiyor:
Kounis sendromu.

Vasküler hastalıklar
Yaygın:
Hipertansiyon
Çok seyrek:
Hipotansiyon, vaskülit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek:
Astım (dispne dahil).
Çok seyrek:
Pnömonit.

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın:
Bulantı, kusma, diyare, dispepsi, abdominal ağrı, şişkinlik, anoreksi.
Seyrek:
Gastrit, gastrointestinal kanama, hematemez, kanlı diyare, melena, gastrointestinal ülser (kanamalı veya kanamasız – perforasyon ile veya perforasyon olmaksızın, peritonite neden olabilecek ya da yaşlılarda ölümle sonuçlanabilecek).
Çok seyrek:
Kolit (hemorajik kolit, ülseratif kolit veya Crohn hastalığının alevlenmesi dahil), kabızlık, stomatit (ülseratif stomatit dahil), glossit, özofagus bozukluğu, diyafram benzeri intestinal darlıklar, 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), eksfolyatif dermatit, alopesi, ışığa duyarlılık reaksiyonu, purpura, Henoch-Schonlein purpura, kaşıntı.
Bilinmiyor:
Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü (DRESS), fiks ilaç erüpsiyonu, generalize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın:
Sıvı retansiyonu, ödem.

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 veya inme) küçük bir artışa işaret etmektedir (bkz., Bölüm 4.4.).

Görsel etkiler
Görme bozukluğu, bulanık görme ve diplopi gibi görme bozuklukları NSAİİ etkileri arasında gösterilebilir ve genellikle ilaç kesilmesi sonrası geri dönüşümlüdür. Prostaglandin sentezinin inhibisyonu ve retinal kan akışını değiştiren diğer ilgili bileşikler, görme bozukluklarına sebebiyet verebilir. Diklofenak tedavisi sırasında bu semptomlar ortaya çıkarsa, diğer nedenleri dışlamak için oftalmolojik bir muayene olarak düşünülebilir.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar
Diklofenak doz aşımına bağlı tipik bir klinik tablo yoktur. Doz aşımı, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, epigastrik ağrı, gastrointestinal kanama, diyare, baş dönmesi,uyuşukluk, oryanyasyon bozukluğu, eksitasyon, koma, baygınluk hissi, kulak çınlaması veya konvülsiyon gibi semptomlara neden olabilir. Ciddi zehirlenme durumunda, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı mümkündür.

Terapötik önlemler
Diklofenak dahil NSAİ ilaçlarla akut zehirlenmenin tedavisi, esas olarak destekleyici önlemler ve semptomatik tedaviden ibarettir. Hipotansiyon, böbrek yetmezliği, konvülsiyon, gastrointestinal bozukluk ve solunum depresyonu gibi komplikasyonlara karşı destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanır.

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

Potansiyel bir toksik aşırıdozun 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: Antiinflamatuvar ve anti-romatizmal ürünler, non-steroidler, asetik asit türevleri ve ilişkili maddeler

ATC kodu: M01AB05

Etki mekanizması
VOLTAREN belirgin antiromatizmal, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip, nonsteroidal yapıda bir bileşim olan diklofenak sodyum içerir. Deneysel olarak da gösterildiği üzere, prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu diklofenakın etki mekanizması için esas kabul edilmektedir. Prostaglandinler enflamasyon, ağrı ve ateş oluşumunda majör rol oynarlar.

Diklofenak sodyum, *in vitro* olarak, insan vücudunda erişilenlere eşdeğer konsantrasyonlarda, kıkırdakta proteoglikan biyosentezini baskılamaz.

Farmakodinamik etkiler
VOLTAREN, romatizmal hastalıklarda kullanıldığında, diklofenak sodyum antiinflamatuvar ve analjezik özellikleriyle dinlenme ve hareket halinde ortaya çıkan ağrı, sabah sertliği ve

eklemlerde şişme gibi belirti ve bulguları belirgin bir şekilde ortadan kaldırır ve aynı zamanda fonksiyonel düzelme sağlar.

Travma sonrası ve postoperatif enflamatuvar durumlarda, VOLTAREN, hem spontan ağrıyı hem de harekete bağlı ağrıyı hızla dindirir ve enflamasyona bağlı şişliği ve yarada gelişen 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

Genel özellikler:

Emilim:

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

1,48 ± 0,65mcg/ml (1,5mcg/ml ≡ 5mcmol/l) olan ortalama doruk plazma konsantrasyonuna 50 mg'lık bir tabletin alınmasından yaklaşık 2 saat sonra erişilir.

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 birikim meydana gelmez.

Dağılım:

Diklofenak, başta albümin 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 (3'-hidroksi-, 4'-hidroksi-,5-hidroksi, 4',5-dihidroksi- ve 3' hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) elde edildiği, tek ve multipl hidroksilasyonu 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/dak. (Ort değer ± SD)'dır. Plazmadaki terminal yarı ömrü 1 ila 2 saattir. Metabolitlerin 4' ü (aktif olan 2 metabolit de dahil) 1-3 saatlik 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, metabolitleri halinde safra yoluyla feçesle atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Emilen miktar doz ile lineer olarak ilişkilidir.

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/dak' nın altına düştüğünde hidroksi metabolitlerin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerinkinden 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:
Eşdeğer dozların (mg/kg vücut ağırlığı) verilmesinden sonra çocuklarda elde edilen plazma konsantrasyonları, erişkinlerde erişilene benzer.

Geriyatrik popülasyon:
İlacın emilimi, metabolizması veya atılımında yaşa bağlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Yaşlı hastalarda, temel tıbbi esaslara dikkat edilmelidir. Özellikle, çelimsiz/güçsüz veya vücut ağırlığı düşük olan yaşlı hastalara etkili en düşük doz verilmesi tavsiye edilir.

Klinik çalışmalar:
VOLTAREN, uzun zamandır kullanılmakta olan, klinik verileri iyi bilinen bir üründür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Diklofenak ile yapılan akut ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları ve genotoksisite, mutajenite ve karsinojenite çalışmalarından elde edilen preklinik veriler önerilen terapötik dozlarda insanlara özel herhangi bir zararın olmadığını göstermiştir.

Farelerde lenfoma (timus) ve sıçanlarda subkutan fibromlar, fibroadenomlar (meme bezi) veya C-hücre adenomları (tiroid bezi) görülme sıklığının tümü; kullanılan hayvan suşu için laboratuvarın kontrol aralığındadır ve tesadüfen meydana gelmiş kabul edilmiştir.

Sıçanlarda yapılan tüm toksisite çalışmalarında, mezenterik lenf nodlarının hipertrofisi veya reaktif hiperplazili lenfadenit gözlenmiştir. Bu değişikliklere maymunlarda yapılan

çalışmalarda da görülen nötrofili eşlik etmiştir. Bunların gastrointestinal sistemde gözlenen ülserlere ikincil reaksiyonlar olduğu tahmin edilmektedir. İki yıllık bir çalışmada, diklofenak ile tedavi edilen sıçanlarda kalpteki trombotik vasküler tıkanıklıklarında doza bağlı bir artış gözlenmiştir.

Ek çalışmalar, sıçanlarda tekrarlanan oral dozlarla (> 1 mg/kg vücut ağırlığı), diklofenak'ın doğurganlığı etkileyen etkilere neden olduğunu göstermektedir (düşük testosteron seviyesi, histopatolojik değişikliklerle birlikte azalmış epididim ve testis ağırlığı). İki kuşak bir çalışmada ≥ 1,25 mg/kg dozlarını takip eden F1 kuşağında da benzer etkiler gözlenmiştir. Köpeklerde günlük subkutan 2 mg/kg diklofenak sodyum dozu, artmış spermatid sayısına neden olmuştur. Diğer çalışmalar, tekrarlanan ≥ 0,5 mg/kg diklofenak dozu takiben dişi sıçanlarda çiftleşme sıklığının azaldığını göstermektedir. Bu nedenle, hem erkek hem de kadın doğurganlığı üzerindeki etkisi göz ardı edilemez.

Diklofenak, kemirgenlerde plasenta bariyerini geçmektedir. NSAİİ verilmesi (diklofenak dahil), tavşanlarda ovulasyonu ve sıçanlarda implantasyon ve plasentasyonu inhibe etmiş, hamile sıçanlarda duktus arteriusun erken kapanmasına sebep olmuştur. Sıçanlarda diklonefak maternal toksik dozları distosi, uzamış gestasyon, fetal sağkalımda düşüş ve intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili olmuştur. Diklofenakın hem üreme parametreleri ve doğum, hem de rahim içi duktus arterius daralması üzerindeki zayıf etkileri, prostoglandin sentez inhibitörleri sınıfının farmakolojik sonuçlarıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Farelerde yapılan bir çalışmada, 4 mg/kg maternal toksik dozda teratojenite (yarık damak) gözlenmiştir. Sıçanlar ve tavşanlarda, maternal olarak toksik seviyeye kadar olan dozlar teratojenik etkilere yol açmamıştır. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, gecikmiş ossifikasyon ve düşük fetal ağırlık araştırmalarda gözlenen tek değişiklik olmuştur.

Maternal olarak toksik dozlarda, yavruların perinatal ve doğum sonrası gelişimi zarar görmüştür (doğurganlık, ayrıca doğum ağırlığı ve gecikmiş doğum sonrası büyüme).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz (Avicel PH 102)
Polivinilpirolidon K 30
Kolloidal susuz silika (Aerosil 200)
Laktoz monohidrat (inek kaynaklı)
Magnezyum stearat
Mısır nişastası
Sodyum karboksimetil nişastası
Hidroksipropilmetilselüloz
Kremofor RH 40 (gliseril polioksietilen glikol stearat)
Talk
Polietilenglikol 8000
Silikon köpükleşmeye karşı emülsiyonu SE
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E 172)
Eudragit L 30 D-55

6.2.Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3.Raf ömrü
Raf ömrü 36 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik tedbirler
30°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.
VOLTAREN'i çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği
PVC/PE/PVDC blister
20 ve 50 tablet içeren blister ambalaj

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
Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak
Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27 Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
153/63

9.İLK RUHSAT TARİHİ - RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 17.10.1990
Ruhsat yenileme tarihi: **-**

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİH