

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CODEFEN 50/50 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Diklofenak sodyum 50 mg

Kodein fosfat 50 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat 685.70 mg

Sodyum karbonat anhidrus 156.00 mg

Dokusat sodyum 0.76 mg

Sodyum siklamat 55.00 mg

Sorbitol (E 420) 20 mg

Laktoz anhidrus 198.74 mg

Propilen glikol 6.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

CODEFEN, orta ila şiddetli ağrıların giderilmesinde analjezik olarak kullanılır:

- Romatizmanın inflamatuvar ve dejeneratif şekilleri: romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteoartrit ve spondilartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem-dışı romatizmada
- Akut gut ataklarında
- Travma sonrası ve postoperatif ağrı, enflamasyon ve şişlik; örneğin dental veya ortopedik ameliyatı takiben
- Jinekolojide ağrılı ve/veya inflamatuvar durumlar; örneğin primer dismenore veya adneksitte endikedir.

- Kulak, burun veya boğazdaki (örneğin; faringotonsillit, otit gibi) şiddetli ağrılı enflamatuvar hastalıklarda yardımcı olarak kullanılır. Genel tedavi prensiplerine göre, nedene yönelik tedavilerin uygulanması esastır. Tek başına ateş bir endikasyon değildir.

CODEFEN ayrıca, kuru öksürük ve diyarenin semptomatik tedavisinde endikedir.

#### **4.2 Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

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

- 14 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler: Hastanın verdiği yanıtı göre, günlük maksimum 4 tablet olacak şekilde, 6 saatte bir 1 CODEFEN tablet alınabilir.

Primer dismenorede günlük doz genellikle 1-3 tablettir. Başlangıçta 1-2 tablet verilmeli ve gerekirse bu doz birkaç menstrüel siklus boyunca günde maksimum 4 tablete kadar çıkarılmalıdır. İlk semptomlar görüldüğünde tedaviye başlanmalı ve semptomatolojiye bağlı olarak birkaç gün sürdürülmelidir.

Öksürükte hastanın verdiği yanıtı göre, günde 2 tablete kadar kullanılabilir.

- Yaşlılar: Hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu olan yaşlılarda doz azaltılmalıdır.
- 14 yaşından küçük çocuklar: CODEFEN kullanımı önerilmez.

Günlük alınabilecek maksimum doz, 4 CODEFEN tablettir. Günlük doz 2-3'e bölünmelidir.

Önerilen dozun üzerinde alınması, analjezik etkisini attırmaz.

Uzun dönem kullanımında yarar-risk oranı, doktor tarafından düzenli olarak değerlendirilmedi.

##### **Uygulama şekli:**

CODEFEN oral kullanım içindir.

Yemeklerden önce ya da aç karnına alınması önerilmektedir.

CODEFEN efervesan tablet bir bardak suda eritilmeli ve bekletilmeden içilmelidir.

Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

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

###### **Böbrek yetmezliği:**

CODEFEN, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı; ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

CODEFEN, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı; ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

CODEFEN'in 14 yaş altı çocuklarda kullanımını önerilmez.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda, temel tıbbi esaslara dikkat edilmelidir. CODEFEN'in içeriğindeki kodein, yaşlılarda konfüzyon ve aşırı sedasyona neden olabilir. Hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu olanlarda doz azaltılmalı; zayıf veya vücut ağırlığı düşük olan yaşlı hastalara da etkili en düşük doz verilmelidir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

CODEFEN,

- Diklofenak sodyuma, kodeine ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Aktif mide veya intestinal ülseri, kanama veya perforasyonda (bkz. bölüm 4.4),
- Tekrarlayan peptik ülseri/kanaması olanlarda,
- Gebeliğin son trimesterinde (bkz. bölüm 4.6),
- Ciddi karaciğer yetmezliğinde,
- Ciddi böbrek veya kalp yetmezliğinde (bkz. bölüm 4.4),
- Asetilsalisilik asit veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı sonucu meydana gelen astım, ürtiker veya akut riniti olan hastalarda (içeriğindeki diklofenaktan dolayı bu hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül reaksiyonlar oluşturabilmektedir) (bkz. bölüm 4.4),
- Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde (bkz. bölüm 4.4),
- Akut solunum depresyonu olan hastalarda,
- Obstrüktif hava yolu hastalığı olanlarda (ör: amfizem),
- Akut veya şiddetli bronşiyal astımda, hiperkarbide,
- Kafa travması veya intrakraniyal basıncın yükseldiği durumlarda,
- Akut alkolizmde,
- Paralitik ileus şüphesi olan hastalarda kontrendikedir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diklofenak Sodyum

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar:

Kontrol edilemeyen hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği, tanımlanmış iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar, yalnızca dikkatli değerlendirmeden sonra diklofenakla tedavi edilmelidir. Benzer değerlendirme, kardiyovasküler olay riski taşıyan hastaların (ör: hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı) uzun dönemli tedavisine başlanmadan önce de yapılmalıdır.

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (CV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma gösterilmiştir. COX-2 selektif ve non-selektif tüm NSAİİ'lar benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek bir risk altında olabilir. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta böyle olay gelişimlerine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptom ve/veya belirtileri ile bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'nin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi GI olay görülme riskini artırmaktadır.

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

Gastrointestinal Etkiler:

Öldürücü olabilen gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon diklofenak dahil tüm NSAİİ'lerde bildirilmiştir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda, uyarıcı bir belirti ile veya belirtisiz olarak veya daha önce ciddi gastrointestinal olay hikayesi olanlarda veya olmayanlarda görülebilir. Bunlar genellikle yaşlı hastalarda daha ciddi sonuçlar verir. İçeriğindeki diklofenak sodyumdan dolayı CODEFEN alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse ilaç kesilmelidir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda GI kanama riskini artıran diğer faktörler arasında oral kortikosteroid veya antikoagülan kullanımı, NSAİİ tedavisinin uzaması, sigara kullanımı,

alkol kullanımı, ileri yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması bulunmaktadır. Ölümcül GI olaylar hakkındaki spontan bildirimlerin çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarla ilgili olduğundan, böyle hastaların tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir.

#### Renal Etkiler:

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiler nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Böyle hastalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç uygulanması prostaglandin formasyonunda ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da aşikar renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyon verme riski en yüksek olan hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

#### İlerlemiş Böbrek Hastalıkları:

Diklofenak sodyumun ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda CODEFEN tedavisi önerilmemektedir. Eğer CODEFEN tedavisi başlatılmışsa, hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

#### Deri Reaksiyonları:

Diklofenak sodyum da dahil olmak üzere NSAİİ kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz de içeren ve bazıları öldürücü olan ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar en çok tedavinin erken döneminde bu reaksiyonlar açısından risk altında gibi görünmektedir ve vakaların çoğunda reaksiyon tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır. Cilt döküntüsü ve mukoza lezyonlarının ilk görüldüğü anda ya da aşırı duyarlılığın herhangi bir başka belirtisi ortaya çıktığında CODEFEN kesilmelidir.

#### Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak ile de ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. CODEFEN içeriğindeki diklofenaktan dolayı, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da

NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gösteren astımlı hastalarda oluşmaktadır (**Kontrendikasyonlar** ve **Önlemler – Astım** bölümlerine bakınız). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, diklofenak sodyum da farmakodinamik özelliklerinden dolayı enfeksiyonun semptom ve belirtilerini maskeleyebilir.

**Önlemler:**

**Genel:**

Sinerjistik yararları ortaya koyan herhangi bir kanıtın olmaması ve ilave istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle içeriğindeki diklofenak sodyumdan dolayı CODEFEN'in, COX-2 selektif inhibitörler de dahil olmak üzere NSAİİ'lerle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

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

Diklofenak sodyumun kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidin aniden durdurulması hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.

CODEFEN'in içeriğindeki diklofenak sodyumun [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarını tanıda kullanılan bu tanısal belirtilerin faydasını azaltabilir.

**Astım hastaları:**

Astım hastalarında, mevsimsel alerjik rinit, nazal mukozada şişme (örn. nazal polipler), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ya da solunum sisteminin kronik enfeksiyonları (özellikle alerjik rinit benzeri semptomlarla bağlantılı olarak), astım alevlenmeleri gibi NSAİİ ilgili reaksiyonlar (analjeziklere tahammülsüzlük/analjezik astımı olarak da adlandırılır), Quincke ödemi ya da ürtiker diğer hastalardan daha sıktır. Bu nedenle, bu hastalara özel dikkat gösterilmesi önerilir (acil durum için hazır olma). Bu durum, başka maddelere alerjik olan, örneğin cilt reaksiyonları, kaşıntı ya da ürtiker bulunan hastalar için de geçerlidir.

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölümlü sonuçlanabilen şiddetli bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktivite

bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara CODEFEN verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler:

Diklofenak dahil tüm NSAİİ ile 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 CODEFEN 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 başlanmalı ve etkili en düşük dozda tutulmalıdır.

Bu hastalarda ve beraberinde düşük dozda asetilsalisilik asit (ASA)/aspirin ya da gastrointestinal riski arttırabilecek başka tıbbi ürünler kullanılması gereken hastalarda, koruyucu ajanlarla (örn. misoprostol ya da proton pompası inhibitörleri) kombine tedavi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

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

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

Hepatik etkiler:

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

Diğer NSAİİ ile olduğu gibi CODEFEN de, içeriğindeki diklofenaktan dolayı karaciğer enzimlerinden bir veya daha fazlasını yükseltebilir. 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, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümlü sonuçlanmış şiddetli hepatit reaksiyon vakaları da bildirilmiştir. CODEFEN ile uzun süreli tedavi sırasında, bir ihtiyat tedbiri olarak, hepatik fonksiyonun düzenli olarak izlenmesi gerekir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sürer veya

kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse CODEFEN tedavisi kesilmelidir. Prodromal semptomlar olmaksızın diklofenak kullanımı ile hepatit görülebilir. Hepatik porfirisi olan hastalarda CODEFEN kullanılırken dikkatli olmalıdır, çünkü bir atağı başlatabilir.

#### Renal etkiler:

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

#### Hematolojik etkiler:

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

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

Diğer NSAİİ gibi, diklofenak trombosit agregasyonunu geçici olarak inhibe edebilir. Hemostaz defektleri olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

#### Kodein Fosfat

##### Solunum Depresyonu:

Kodein kullanımının birincil riski solunum depresyonudur. Solunum depresyonu yaşlılarda veya zayıf hastalarda ve eş zamanlı hipoksi, hiperkapni veya üst solunum yolu obstrüksiyonu olan bu hasta grubunda daha sık gözlenmektedir. Bu hastalarda ayrıca ılımlı terapötik doz pulmoner ventilasyonu anlamlı derecede azaltabilir. Kodein doza bağlı solunum depresyonu oluşturmaktadır.

CODEFEN astım hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Cerrahi müdahale sonrasında, pulmoner hastalığı veya solunum yetmezliği olan hastalarda ya da herhangi bir şekilde solunum fonksiyonu baskılanan durumlarda kodein dikkatli kullanılmalıdır. Opioidlere bağlı solunum depresyonu yaşlılarda veya zayıf hastalarda ve eş zamanlı hipoksi, hiperkapni veya üst solunum yolu obstrüksiyonu olan bu hasta grubunda daha sık gözlenmektedir. Bu hastalarda ayrıca ılımlı terapötik doz pulmoner ventilasyonu anlamlı derecede azaltabilir. Kodein de dahil olmak üzere opioidler, özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalarında ya da kor pulmonale hastalarında ve solunum rezervinde geniş ölçüde azalma olan hastalarda (örn., şiddetli kifoskolyoz), hipoksi, hiperkapni veya daha önce solunum depresyonu oluşan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda olağan terapötik dozlarda kodein solunum yolu direncini artırabilir ve solunum sürekliliğinde apneye kadar varabilen azalmaya neden olabilmektedir. Bu hastalarda alternatif non-opioid analjezikler düşünülmelidir ve kodein etkili en düşük dozda dikkatli bir şekilde tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

#### Opioidlerin Yanlış ve Kötüye Kullanımı:

Kodein morfin tipi opioid agonistidir ve yeşil reçeteye tabidir. Bu tür ilaçlar ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılık problemi olan kişiler tarafından aranmaktadır. Yeşil reçeteye tabi ürünlerin reçetesiz kullanımı cezaya tabidir.

Kodein yasal veya yasal olmayan yollarla kötüye kullanılabilir. Kodein içeren ürünler reçetelenirken hekim veya eczacı tarafından hastalar tarafından yanlış veya kötüye kullanımı dikkate alınmalıdır.

Kodeinin yanlış ve kötüye kullanımı aşırı doz ve ölümle sonuçlanabilir. Suistimal için önemli bir risk oluşturmaktadır. Kodein ezme, çiğneme, burundan çekme veya enjeksiyon ile istismar edilebilir.

Kötüye kullanım ve bağımlılık gibi düşünceler uygun ağrı tedavi yönetimini engellememelidir.

Kodein; morfin tipi ilaç bağımlılığı yapabilir. Özellikle uzun süreli kodein kullanımı sonrası oluşabilecek bağımlılık ilaç kesilmesini takiben yorgunluk, sinirlilik gibi bulgular şeklinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle uzun süreyle kullanılacaksa, doktor gözetiminde alınmalıdır.

#### Alkol ile Etkileşimi ve İlaç Kötüye Kullanımı:

Kodein alkol, diğer opioidler veya merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olan diğer yasa dışı ilaçlarla birlikte kullanıldığında ayrıca etkileri olabilir; solunum depresyonu, hipotansiyon, derin sedasyon, koma veya ölümle sonuçlanabilir.

### Kafa Travması ve Artmış İntrakraniyal Basınç:

Opioidlerin CO<sub>2</sub> retansiyonunu takiben vazodilatasyon sonucu oluşan solunum depresan etkileri ve serebrospinal sıvı basıncını yükseltme kapasiteleri kafa travması, intrakraniyal lezyonlar veya önceden var olan intrakraniyal basınç artışı durumunda belirgin ölçüde artar. Ayrıca, kodein de dahil olmak üzere opioidler kafa travması olan hastalarda klinik seyrin anlaşılmasını zorlaştırabilen yan etkiler oluşturabilmektedir.

### Hipotansif Etki:

Azalan kan hacmi veya fenotiazinler veya genel anestetikler gibi ilaçların eş zamanlı kullanımı ile kan basıncı kontrolü riske giren hastalarda kodein şiddetli hipotansiyona neden olabilmektedir. Kodein ayakta tedavi gören hastalarda ortostatik hipotansiyon ve senkop oluşturabilmektedir. İlaç ile oluşan vazodilatasyon kardiyak debiyi ve kan basıncını daha ileri derecede azaltabileceğinden şoktaki hastalarda kodein dikkatle uygulanmalıdır.

### Gastrointestinal Etkiler:

Kodein, gastrointestinal yolda itici peristaltik dalgaları azalttığından ve obstrüksiyonu uzatabileceğinden, özellikle paralitik ileus olmak üzere gastrointestinal obstrüksiyonu olan hastalarda kullanılmamalı; divertikülit, akut kolit, psödomembranöz kolit nedeniyle oluşan diyaresi olan hastalarda ve GI cerrahi uygulanmış hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kodein de dahil olmak üzere opioidlerin kronik kullanımı özellikle altta yatan intestinal motilite bozuklukları olan hastalarda obstrüktif barsak hastalıklarına neden olabilmektedir.

Kodein konstipasyona neden olabilir veya konstipasyonu kötüleştirebilir.

Kodein kullanımı akut abdominal durumların klinik seyrini veya tanısını gizleyebilir.

### Pankreas/Safra Yolu Hastalıkları

Opioidler safra yolunun daralmasına ve safra salgılarının azalmasına neden olabilir. Safra yolu ve kesesi ile ilgili problemi olan hastalarda, akut pankreatit dahil, kullanılmamalıdır.

### Risk Grubundaki Hastalar:

Diğer opioidler gibi kodein, yaşlı veya zayıf hastalarda veya şiddetli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, hipotroidizm, Addison hastalığı, feokromositoma, miyastenia gravis, prostatik hipertrofi veya üretral striktürü olan bu hasta grubunda dikkatli kullanılmalıdır. Genel önlemler alınmalı ve solunum depresyonu olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

MSS depresyonu, akut alkolizmi ve deliryum tremensi olan hastalarda kodein dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm opioidler konvülsif bozukluğu olan hastalarda konvülsiyonu ve bazı klinik durumlarda nöbetleri artırır.

Yakın zamanda üriner sistem cerrahisi geçirmiş hastalarda, kodein nedeniyle meydana gelen konstipasyon sonucu üriner retansiyon potansiyeli mevcuttur.

Kodeini Hızlı Metabolize Edenler:

Spesifik CYP2D6\* 2x2 genotip nedeni ile bazı bireyler kodeini ultra-hızlı metabolize ederler. Diğer kişilerle karşılaştırıldığında, bu bireyler kodeini aktif metaboliti olan morfine daha hızlı ve tam olarak dönüştürürler. Bu hızlı dönüşüm ile serum morfin seviyeleri beklenenden daha yüksek gözlenir. Ürün bilgisinde yer alan dozaja göre uygulansa dahi, ultra-hızlı metabolize eden kişilerde aşırı uyku hali, konfüzyon ya da sık nefes alma gibi aşırı doz belirtileri gözlenebilmektedir. Bu CYP2D6 fenotipinin prevalansı değişkendir; Çinlilerde ve Japonlarda %0.5-1, İspanyollarda %0.5-1, Beyazlarda %1-10, Afro-Amerikanlarda %3 ve Kuzey Afrikalılar, Etiyopyalılar ve Araplarda %16-28 oranındadır. Diğer etnik gruplar için veri mevcut değildir.

Hekimler kodein içeren ilaçları reçete ederken en kısa süreli periyotta en düşük etkin dozu seçmeliler ve hastaları morfin aşırı doz riski ve semptomları konusunda uyarmalıdır.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 11,37 mmol (261,51 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol uyarısı

Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Laktoz uyarısı

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Propilen glikol uyarısı

CODEFEN her dozunda 6 mg propilen glikol içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

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

Diklofenak sodyum kullanılırken aşağıdaki etkileşimler gözlemlenmiştir:

Lityum:

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

Diüretikler ve antihipertansif ajanlar:

Diğer NSAİİ'ler gibi, diklofenakın diüretikler ya da antihipertansif ilaçlarla [örn. beta-blokerler, ADE inhibitörleri (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri)] birlikte kullanılması, antihipertansif etkilerinde bir azalmaya neden olabilir. Bu nedenle, söz konusu kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır ve özellikle yaşlılarda olmak üzere hastaların kan basınçları periyodik olarak takip edilmelidir. Hastalar uygun bir şekilde hidrate edilmeli ve yüksek nefrotoksosite nedeniyle özellikle diüretikler ve ADE inhibitörleri ile eşzamanlı olarak başladıktan sonra ve daha sonra da periyodik olarak böbrek fonksiyonunun takibine önem verilmelidir. Potasyum tutucu ilaçlarla birlikte kullanıldığında, serum potasyum düzeylerinde artış olabilir. Bu nedenle, serum potasyum düzeyleri sık sık izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Furosemid

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, diklofenak kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (**Önlemler, Renal Etkileri** bölümüne bakınız) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Digoksin:

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

Diğer NSAİİ'ler ve kortikosteroidler:

Diklofenak ve diğer sistemik NSAİİ'ler veya kortikosteroidlerle birlikte uygulanması, gastrointestinal istenmeyen etkilerin sıklığını artırabilir (bkz. bölüm 4.4).

Antikoagülanlar ve anti-trombosit ilaçlar:

Birlikte uygulanmaları kanama riskini arttırdığı için dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışmalarda diklofenakın antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, diklofenak ve antikoagülanları birlikte alan hastalarda, çok ender durumlarda kanama riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle böyle hastaların dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Varfarin

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

Aspirin:

Diklofenak sodyum aspirinle birlikte verildiğinde, serbest diklofenak sodyum klerensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, diklofenak ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını artırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI):

Diklofenak dahil sistemik NSAİİ'ler ve SSRI'ların birlikte uygulanmaları, gastrointestinal kanama riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4).

Antidiyabetikler:

Klinik çalışmalar diklofenakın oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte, onların klinik etkilerini etkilemeksizin verilebileceğini göstermiştir. Ancak, çok ender olarak diklofenak ile tedavi sırasında antidiyabetik ilaçların dozunu ayarlamayı gerektirecek hipoglisemik ve hiperglisemik etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte uygulanmaları sırasında önlem olarak kan glikozu düzeyinin takibi önerilir.

Metotreksat:

Diklofenak, metotreksatın tübüler renal klerensini inhibe ederek, metotreksat düzeylerini artırabilir. NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini artırabileceğini gösterir. NSAİİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır. Diklofenak dahil NSAİİ'nin metotreksat ile tedaviden 24 saatten daha az bir

zaman önce veya sonra verilmesine dikkat edilmesi önerilir. Çünkü metotreksatın kandaki konsantrasyonları yükselebilir ve toksisitesi artabilir.

**Siklosporin ve Takrolimus:**

Diklofenak, diğer NSAİ ilaçlar gibi renal prostaglandinler üzerine etkisiyle siklosporinin nefrotoksitesini artırabilir. Bu nedenle, siklosporin almayan hastalarda kullanan doza göre daha düşük dozlarda verilmelidir. NSAİ ilaçların takrolimus ile birlikte kullanılması nefrotoksitesinin olası risk artısına neden olabilir. Bu, kalsineurin ve NSAİ ilaçların her ikisinin renal antiprostaglandin etkileri aracılığıyla olabilir.

**Mifepriston:**

NSAİİ mifepristonun etkisini azalttığından, mifepriston kullanımından sonra 8-12 gün boyunca NSAİİ kullanılmamalıdır.

**Kinolon türevi antibakteriyal ilaçlar:**

NSAİİ'lerle kinolonların birlikte kullanılmalarından dolayı çok ender olarak konvülsiyonlar bildirilmiştir.

**Güçlü CYP2C9 inhibitörleri:**

Diklofenak ile aktif CYP2C9 inhibitörleri (sülfipirazon ve vorikanozol gibi) birlikte reçete edildiğinde dikkat edilmesi önerilir, bu pik plazma konsantrasyonunda önemli bir artışa neden olabilir ve diklofenak metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle diklofenak maruziyeti ile sonuçlanabilir.

**Fenitoin:**

Diklofenak ile eş zamanlı fenitoin kullanımında, fenitoine maruziyetteki beklenen artış nedeniyle, fenitoin plazma konsantrasyonu takip edilmelidir.

**Kodein:**

**Eş zamanlı kullanımı önerilmeyen ilaçlar:**

**Antidepresanlar:** Kodein ile birlikte MAO inhibitörlerinin kullanımı eksitasyon veya depresyon riskini artırmaktadır. Kodein, MAO inhibitör tedavisi sırasında veya tedavinin bitiminden sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır.

**Eş zamanlı kullanımında dikkatli olunması gereken ilaçlar:**

**Solunum yoluyla ilgili:**

- Alkol ve Sedatif Antihistaminikler: Sedatif ve hipotansif etki artabilir; solunum despresyonu riski artabilir.
- Hipnotikler ve anksiyolitikler: Sedatif etki artabilir; solunum despresyonu riski artabilir.

Gastrointestinal sistemle ilgili:

- Antikolinergikler (ör: atrofin): Paralitik ileusa neden olabilen şiddetli konstipasyon ve/veya üriner retansiyon riski oluşabilir.
- Metoklopramid ve domperidon: GI aktivite üzerine antagonize etki meydana gelebilir.
- Antidiyareik ilaçlar (ör: loperamid, kaolin): Şiddetli konstipasyon riski artabilir.

MSS ile ilgili:

- Anestezikler, antipsikotikler: Sedatif ve hipotansif etki artabilir
- Trisiklik antidepresanlar: Sedatif etki artabilir
- Opioid antagonistleri (ör: buprenorfin, naltrekson, nalokson): Yoksunluk semptomlarını başlatabilir
- Kinidin: Aneljezik etkiyi azaltabilir.
- Antihipertansif ilaçlar: Hipotansif etki artabilir

Farmakokinetik etkileşimler:

- Siprofloksasin: Plazma konsantrasyonları azalabileceğinden, opioidlerle birlikte uygulanmamalıdır.
- Ritonavir: Kodein gibi opioid analjeziklerin plazma seviyeleri artabilir.
- Meksiletin: Meksiletin absorpsiyonu gecikebilir.
- Simetidın: Kodeinin plazma konsantrasyonlarını arttırarak, opioid analjezik metabolizmasını inhibe eder.

İlaç –Laboratuvar Testleri Etkileşimi

Kodein Oddi sfinkter spazmı oluşturma potansiyeli olduğundan plazma amilaz ve lipaz seviyelerinde artışa neden olabilmektedir. Opioid agonisti verildikten sonra yapılan enzim değerleri testi güvenilir sonuçlar vermeyebilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgi mevcut değildir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin ek bilgi mevcut değildir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C/D (3. trimester)

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

CODEFEN'in içeriğindeki diklofenak ve kodeinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

CODEFEN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **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.

Opioid analjezikler plasentayı geçmektedirler. Hayvan çalışmalarında, opioidlerin farelerde kemikleşmenin gecikmesine ve sıçanlara rezorpsiyonun artmasına neden olduğu görülmüştür. Hamilelik sırasında düzenli kullanımı fetusta fiziksel bağımlılığa ve dolayısıyla yeni doğanda yoksunluk semptomlarına neden olabilir. Gebelikte opioidler fetal dolaşıma girer, ve yeni doğanda solunum depresyonuna yol açabilir. Yeni doğandaki respiratuar malformasyon, hamilelik dönemindeki kodein maruziyeti ile ilişkili olabilir. Gebelikte, annede gastrik staz ve inhalasyon pnömoni riski meydana gelebilir.

Bu nedenle CODEFEN, gerekli olmadıkça (anneye potansiyel yararları fetus için riskleri aşmadığı sürece) gebeliğin ilk iki trimesteri sırasında kullanılmamalı; üçüncü trimesterinde ise kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

### **Laktasyon dönemi**

Kodein ve metabolitleri, normal terapötik dozlarda anne sütüne geçer. Normal kodein metabolizması (normal CYP2D6 aktivitesi) olan kadınlarda anne sütüne geçen kodein miktarı düşük ve doza bağlıdır; muhtemelen bebeği olumsuz etkilemez. Bununla beraber kodein metabolizması ultra hızlı olan kadınlarda, kodein aktif metabolitlerinin anne sütündeki miktarı beklenenden daha yüksek gözlenir, bu durum çok nadiren bebekte opioid toksisite semptomlarına neden olabilir. Anne veya bebekte bu semptomlar meydana geldiğinde kodein içeren tüm ilaçlar kesilmeli ve alternatif analjezik tedaviye geçilmelidir. Ciddi durumlarda bu etkilere karşı nalokson uygulanmalıdır.

CODEFEN'in içeriğindeki diklofenak, anne sütüne az miktarda geçer. Bebekteki istenmeyen etkileri önlemek için laktasyon sırasında CODEFEN kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneđi/Fertilite:**

CODEFEN içeriğindeki kodeinin hamster, sıçan, fare ve tavşanlarda üreme ve gelişmeye etkileri yayınlanmış literatürlerde bildirilmiştir. Hamsterlarda kodein 150 mg/kg/günx2 (yetişkinlerde mg/m<sup>2</sup>'ye göre önerilen 360 mg/gün maksimum dozunun yaklaşık 7 katı) uygulanarak yapılan bir çalışmada bazı fetüslerde kranial malformasyonların (örn., menengoansefalosel) geliştiği bildirilmiştir. Günde 2 kez uygulanan 50 mg ve 150 mg/kg dozları fetotoksisite ile sonuçlanmıştır ve fetal vücut ağırlığında azalmalarla gösterilmiştir. Bir erken hamsterlarda çalışmasında 73-360 mg/kg dozları tüm fetüs değerlendirmelerinde kranioskiz ile sonuçlanmıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda 120 mg/kg doz seviyesinin yetişkin hayvanlar için toksisite aralığında olduğu ve implantasyon zamanında embriyo rezorpsiyonunda artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Gebe farelerde tek doz 100 mg/kg kodeinin yavru farelerde osifikasyonu geciktirdiği bildirilmiştir. Tavşanlarda organogenez sürecinde 30 mg/kg doza kadar teratojenik etki gözlenmemiştir. Erkek veya dişilerde fertilite üzerindeki etkilerini değerlendiren hayvan çalışması yürütülmemiştir.

Diğer NSAİİ gibi CODEFEN kullanımı dişi doğurganlığını bozabilir. Gebe kalmaya çalışan, gebe kalmakta zorlanan ya da kısırlık açısından inceleme altında olan kadınlarda önerilmez.

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

CODEFEN, araç ve makine kullanımı gibi dikkat gerektiren işlerdeki performansı etkileyen mental ve/veya fiziksel bozukluklara neden olabilir: konfüzyon, baş dönmesi, uyuşukluk, sersemlik, halüsinasyon, bulanık veya çift görme, göz kararması, konvülziyon meydana gelebilir. CODEFEN ile birlikte kullanıldığında, alkolün etkileri artabilir. Bu etkiler meydana geldiğinde, araç veya makine kullanılmamalıdır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler her bir bileşen için ayrı ayrı verilmiştir. Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

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

Diklofenak Sodyum

### **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: Çevreye uyumsuzluk, depresyon, uykusuzluk, kabuslar, irritabilite, psikotik bozukluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Sersemlik, yorgunluk

Çok seyrek: Parestezi, hafıza bozukluğu, kasılma anksiyete, titreme, aseptik menenjit, tat alma bozuklukları, serebrovasküler olay

### **Göz hastalıkları**

Çok seyrek: Görme bozukluğu, bulanık görme, çift görme

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Vertigo

Çok seyrek: Kulak çınlaması, işitmede zayıflama

### **Kardiyak hastalıklar**

Çok seyrek: Palpitasyonlar, göğüs ağrısı, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü

### **Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon, vaskülit

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Astım (dispne dahil)

Çok seyrek: Pnömoni.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

Seyrek: Gastrit, gastrointestinal kanama, hematemez, melena, hemorajik diyare, 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, glossit, özofagus bozukluğu, diyafram-benzeri intestinal daralmalar, pankreatit, hemoroidlerin alevlenmesi

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Transaminazlarda artış

Seyrek: Hepatit, sarılık, karaciğer bozukluğu

Çok seyrek: Fulminan hepatit, hepatik nekroz, karaciğer yetmezliği

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Büllöz erüpsiyonlar, egzema, eritem, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), ekfoliyatif dermatit, saç dökülmesi, ışığa duyarlılık reaksiyonu, purpura, alerjik purpura, kaşıntı

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

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

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

Yaygın: Uygulama yerinde irritasyon

Seyrek: Ödem

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

Çok seyrek: Cinsel güçsüzlük

Kodein

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Raş, ürtiker, prurit, nefes almada zorluk, terlemede artış, ciltte veya yüzde kızarma

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Konfüzyon, uyuşukluk, malez, yorgunluk, vertigo, sersemlik, ruh halinde değişiklikler, halüsinasyonlar, MSS eksitasyonu (yerinde duramama/heyecan), konvülsiyonlar, mental depresyon, baş ağrısı, kabus görme, intrakraniyal basıncın artması, tolerans veya bağımlılık, disfori, hipotermi

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Miyoz, bulanık veya çift görme

### **Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: Bradikardi, palpasyonlar, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, taşikardi

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Bilinmiyor: Yüksek dozlarla solunum depresyonu

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Kabızlık (uzun dönem kullanımda şiddetli), biliyer spazm, bulantı, kusma, ağız kuruluğu

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Kas katılığı

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: Üretral spazm, antidiüretik etki, üriner retansiyon

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

Bilinmiyor: Libido ve cinsel güçte azalma

Yoksunluk etkileri:

Tedavinin aniden kesilmesi, yoksunluk semptomlarına neden olabilir. Bu semptomlar tremor, insomnia, yerinde duramama, iritabilite, anksiyete, depresyon, anoreksi, bulantı, kusma, diyare, terleme, lakrimasyon, rinore, aksırma, esneme, piloereksiyon, midriyazis, güçsüzlük, pireksi, kas krampları, dehidrasyon; kalp atımının, solunum sayısı ve kan basıncının artmasıdır. NOT: tedavi kesildikten sonra tolerans hızla azalır; bu nedenle daha önce tolere edilmiş bir doz ölümcül olabilir.

Kodeinin düzenli uzun dönem kullanımının bağımlılık ve toleransa neden olduğu bilinmektedir. Tedavi kesildiğinde yerinde duramama ve iritabilite semptomları meydana gelebilir.

Baş ağrısı için uzun dönem ağrı kesici kullanımı, ağrıların daha da kötüleşmesine neden olabilir.

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Diklofenak Sodyum

Semptomlar: Diklofenak doz aşımına bağlı tipik bir klinik tablo yoktur. Doz aşımı kusma, gastrointestinal kanama, diyare, baş dönmesi, kulak çınlaması ya da konvülsiyon gibi semptomlara neden olabilir. Ciddi zehirlenme durumunda, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı mümkündür.

Terapötik önlemler: NSAİİ ile akut zehirlenmenin tedavisi, esas olarak destekleyici önlemler ve semptomatik tedaviden ibarettir. Hipotansiyon, böbrek yetmezliği, konvülsiyon,

gastrointestinal bozukluk ve solunum depresyonu gibi komplikasyonlara karşı destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanır.

Proteinlere yüksek oranda bağlanmaları ve yaygın metabolizmaları nedeniyle diklofenak dahil NSAİİ'nin eliminasyonunda muhtemelen zorlu diürez, diyaliz veya hemoperfüzyon gibi özel önlemler yardımcı değildir.

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

## Kodein

Alkol ve psikotropik ilaçların birlikte alınması, doz aşımının etkilerini güçlendirir.

Semptomlar: Kodeinin akut doz aşımında solunum depresyonu dahil merkezi sinir sistemi depresyonu gelişebilir; fakat alkol gibi diğer sedatif ajanlarla birlikte alınmamışsa veya doz aşımı çok fazla değilse genellikle şiddetli değildir. Göz bebeği boyutları küçülebilir; bulantı ve kusma yaygındır. Hipotansiyon ve taşikardi olasıdır fakat beklenmez.

Tedavi: Kodein doz aşımında, genel semptomatik ve açık hava yolu yaşamsal bulguların normal hale gelene kadar izlenmesi dahil destekleyici ölçümler uygulanmalıdır. Yetişkin hastalarda 350 mg'dan veya çocuk hastada 5 mg/kg'dan fazla dozun bir saat içinde alımı durumunda, aktif kömür uygulaması düşünülmelidir.

Koma veya solunum depresyonu meydana gelen hastaya nalokson verilmelidir. Nalokson kompetitif bir antagonisttir ve yarılanma ömrü kısadır; ciddi zehirlenme durumunda yüksek miktarda ve tekrarlı dozlar uygulanabilir. Doz aşımından sonra en az 4 saat hasta gözlem altında tutulmalı, yavaş salımlı tablet alınmış ise hasta en az 8 saat kontrol altında tutulmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (Diklofenak Sodyum)

ATC kodu: S01BC03 (Diklofenak Sodyum)

Farmakoterapötik grup: Opiyum Alkaloidleri ve Türevleri (Kodein Fosfat)

ATC kodu: R05DA04 (Kodein Fosfat)

## Diklofenak Sodyum

### **Etki mekanizması**

Diklofenak sodyum, belirgin antiromatizmal, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip, steroid yapıda olmayan bir bileşimdir. Deneysel olarak da gösterildiği üzere, prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu diklofenakın etki mekanizması için esas kabul edilmektedir. Prostaglandinler enflamasyon, ağrı ve ateş oluşumunda majör rol oynarlar.

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

### **Farmakodinamik etkiler**

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

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

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

### **Kodein**

Kodein morfin ile ilişkili bir opioid analjeziktir, ancak daha zayıf analjezik özellik göstermektedir. Kodein morfinden daha zayıf affiniteye sahip olmakla birlikte mü reseptörlerine karşı seçicidir. Her ne kadar analjezik etki mekanizması tam olarak bilinmese de, kodeinin analjezik özelliklerinin morfine dönüşmesi sonucu oluştuğu söylenmektedir.

Kodein konsantrasyonları beyin konsantrasyonları veya ağrı hafiflemesi ile uyum göstermemiştir. Minimum etkin konsantrasyonları geniş ölçüde değişiklik göstermektedir ve daha önce opioid kullanımı, yaş ve genel sağlık durumu gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Düzenli olarak opioid almayan hastalar ile karşılaştırıldığında, tolere edebilen hastalarda etkin dozu anlamlı ölçüde daha yüksektir.

### Santral Sinir Sistemi Etkileri (SSS)

Kodeinin başlıca terapötik etkisi analjezidir. Analjezik etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, spesifik SSS opioid reseptörlerinin ve beyin ve omurilikte tespit edilen morfin benzeri aktivitesi olan endojen opioid bileşiklerinin ekspresyonda rol oynayabileceği ve analjezik etki gösterebileceği belirtilmiştir. Kodeinin bazı SSS etkileri anksiyoliz, öfori ve gevşeme hissidir. Kodein solunum depresyonuna neden olmaktadır, özellikle beyin sapında solunum merkezlerinde doğrudan etkilidir. Kodein ve diğer benzeri opioidler medullada öksürük merkezlerini doğrudan etkileyerek öksürük reflekslerini baskırlar. Kodein ayrıca miyozise neden olabilmektedir.

### Gastrointestinal Yol ve Diğer Düz Kas Hücrelerine Etkisi

Gastrik, biliyer ve pankreatik salgılar kodein ile azalabilmektedir. Kodein ayrıca motilitede azalmaya neden olmaktadır ve mide antrumu ve barsak tonusunda artışla ilişkili olabilmektedir. Besinlerin ince barsakta sindirimi gecikir ve propulsiv kasılmalar azalır. Tonus spazm noktasına artarken, kalın barsakta propulsiv peristaltik dalgalar azalır. Bu durum konstipasyon ile sonuçlanabilmektedir. Kodein Oddi sfinkter spazmının bir sonucu olarak safra yolu basıncında önemli derecede artışa neden olabilmektedir. Kodein ayrıca idrar kesesi sfinkterinde spazmlara neden olabilmektedir.

### Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kodein ortostatik hipotansiyon ve baygınlıkla sonuçlanabilen periferel vazodilatasyon oluşturmaktadır. Opioid-indüklü hipotansiyonda rol oynayabilen histamin salınımı oluşabilir. Histamin salınımı ve/veya periferel vazodilatasyon manifestasyonları kaşıntı, ciltte kızarıklık, gözlerde kızarıklık ve terlemeyi içermektedir.

### Endokrin Sistem

Kodein gibi opioid agonistleri hormonların salgılanmasında çeşitli etkiler göstermektedirler. Opioidler insanlarda ACTH, kortizol ve LH hormonlarının sekresyonunu inhibe ederler. Ayrıca insanlarda ve diğer türlerde, sıçanlarda ve köpeklerde prolaktin, GH sekresyonunu ve insülin ve glukagonun pankreatik sekresyonunu stimüle ederler. TSH'ın opioidlerle hem inhibe hem de stimüle edildiği gösterilmiştir.

### İmmün Sistem

İn vitro ve hayvan modellerinde kodein immün sistem komponentleri üzerinde çeşitli etkiler göstermiştir. Bu etkilerin klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

## Diklofenak ve Kodein

Çok merkezli, çift kör yürütülen bir çalışmada, yeni bir kombinasyon ürün olan diklofenak sodyum 50 mg + kodein fosfat 50 mg'in analjezik etkisi, etki süresi, tolerabilitesi ve yan etkileri diklofenak sodyum 50 mg ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya şiddetli tümör ağrısı olan 184 hasta dahil edilmiştir. Bulgular şiddetli tümör ağrılarında kombinasyon ürünün daha etkin olduğunu göstermiştir. Diklofenak sodyum monoterapisi ile karşılaştırıldığında, diklofenak sodyum + kodein fosfat kombinasyonu istatistiki olarak anlamlı derecede, net bir etki artışı göstermiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Diklofenak Sodyum

##### Emilim:

Uygulamadan hemen sonra absorpsiyon başlar.  $0,9 \pm 0,4$  µg/ml ( $1 \mu\text{g/mL} \equiv 3 \mu\text{mol/L}$ ) olan diklofenakın ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1 saatte erişilir. Diklofenakın yemekle birlikte veya yemekten hemen sonra alınması, absorpsiyon başlangıcını geciktirmez; fakat emilim miktarını ortalama %16 ve maksimum konsantrasyonu yaklaşık %50 azaltır.

Enterik kaplı tabletlerin biyoyararlanımı %82'dir. Yemeklerle birlikte alımı, biyoyararlanımı etkiler.

Tekrarlı uygulamada farmakokinetik özellikler değişmez. Önerilen doz aralıklarında birikim olmadığı gözlenmiştir.

##### Dağılım:

Diklofenak başlıca serum albümini 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.

##### Biyotransformasyon:

Diklofenakın biyotransformasyonu, kısmen esas molekülün glukuronidasyonu, fakat esas olarak, çoğu glukuronid konjugatlarına dönüşen çeşitli fenolik metabolitlerin elde edildiği, tek

veya multipl hidrosilasyonu ve metoksilasyonu ile olur. Bu fenolik metabolitlerin ikisi biyolojik olarak, fakat diklofenaktan çok daha az derecede, aktiftir.

#### Eliminasyon:

Diklofenakın plazmadan total sistemik klerensi  $263 \pm 56$  mL/dak'dır. Plazmadaki terminal yarı ömrü 1-2 saattir. Metabolitlerin 4'ü (2 tane aktif olanı da dahil) 1-3 saat olan kısa plazma yarı ömrüne sahiptir. Bir metabolitin (3'-hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) plazma yarı ömrü çok daha uzundur. Ancak, bu metabolit hemen hemen etkisizdir.

Verilen dozun yaklaşık %60'ı esas molekülün glukuronid konjugatı şeklinde ve çoğu glukuronid konjugatlarına dönüşen metabolitleri halinde idrarla atılır. %1'inden daha azı değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Dozun geri kalan kısmı, metabolitleri halinde safra yoluyla dışkıya atılır.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Diklofenak, doğrusal farmakokinetik gösterir; emilen miktar, dozun miktarı ile doğrusal orantılıdır.

#### Kodein

#### Emilim:

Kodein gastrointestinal yoldan emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna uygulamadan 60 dakika sonra ulaşılır. 60 mg kodein yağ/kaloriden yüksek besinlerle beslendikten 30 dakika sonra uygulandığında, kodein emilim miktarı ve hızında anlamlı değişimler gözlenmemiştir. Beş gün boyunca 15 mg kodein her 4 saatte bir uygulandığında kodein, morfin, morfin-3-glukuronid ve morfin-6-glukuronid kararlı durum konsantrasyonlarına 48 saat içinde ulaştığı görülmüştür.

#### Dağılım:

Kodeinin dağılım hacmi yaklaşık 3-6 L/kg'dır; bu da dokulara geniş ölçüde dağıldığını göstermektedir. Kodein plazma proteinlerine yaklaşık %7-25 olmak üzere düşük oranda bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon: Uygulanan kodein dozunun yaklaşık %70-80'i glukuronik asitle konjugasyon ile kodein-6-glukuronide (CPG) ve O-demetilasyon ile morfine (yaklaşık %5-10) ve N-demetilasyon ile narkodeine (yaklaşık %10) metabolize edilir. UDP-glukuronosiltransferaz (UGT) 2B7 ve 2B4 kodeinin CPG'ye glukurodinasyonunda rol alan majör enzimlerdir. Sitokrom P450 2D6 kodeinin morfine dönüşümünde ve P450 3A4

kodeinin norkodeine dönüşümünde aracı olan majör enzimdir. Morfin ve norkodein glukuronik asit ile konjugasyon şeklinde daha ileri metabolizasyona uğrar. Morfinin glukuronid metabolitleri morfin-3-glukuronid (M3G) ve morfin-6-glukuroniddir (M6G). Morfin ve M6G'nin insanlarda analjezik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. İnsanlarda CG6'nın analjezik aktivitesi bilinmemektedir. Norkodein ve M3G'nin genel olarak analjezik özelliklere sahip olduğu düşünülmemektedir.

#### Eliminasyon:

Kodein total dozunun yaklaşık %90'ı böbreklerden atılmakta, yaklaşık %10'u ise değişmeden kalmaktadır. Kodein ve metabolitlerinin plazma yarı ömrü yaklaşık 3 saat olarak bildirilmiştir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kodein konsantrasyonları beyin konsantrasyonları veya ağrı hafiflemesi ile uyum göstermemiştir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

CODEFEN içeriğindeki diklofenak sodyum mutata dozlarda uygulandığında, tek doz kinetiğine göre diklofenakın birikmediği gösterilmiştir. Kreatinin klerensi <10 ml/dak olduğunda, hidroksi metabolitlerin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerdekenden yaklaşık 4 kat daha fazladır. Bununla beraber, metabolitler safra vasıtasıyla temizlenirler.

CODEFEN'in içeriğindeki diğer etken madde olan kodeinin farmakokinetiği böbrek yetmezliği olan hastalarda değişebilir. Klerens azalabilir ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda plazmada daha yüksek seviyelerde metabolit birikimi gözlemlenebilir.

##### Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Kronik hepatiti veya kompanse sirozu olan hastalarda, CODEFEN'in içeriğindeki diklofenakın kinetiği ve metabolizması karaciğer hastalığı olmayan hastalardaki ile aynıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kodeine ilişkin bir çalışma yürütülmemiştir, bu nedenle bu hasta popülasyonunda kodeinin farmakokinetik özellikleri bilinmemektedir.

### Yaşlı hastalar:

15 dakikalık intravenöz diklofenak uygulaması sonucunda, 5 yaşlı hastada genç bireylerle karşılaştırıldığına plazma konsantrasyonlarının %50 oranında artması haricinde; diklofenakın absorpsiyonu, metabolizması ve atılımında yaşa bağımlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

### Pediyatrik popülasyon:

Diklofenakın 14 yaş altı çocuklarda güvenliği, etkinliği ve farmakokinetik özellikleri belirlenmemiştir.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

### Diklofenak Sodyum

Diklofenak ile yapılan akut ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları ve genotoksisite, mutajenisite ve karsinojenisite çalışmalarından elde edilen prelinik veriler önerilen terapötik dozlarda insanlarda özel bir zarar ortaya koymamıştır. Diklofenakın fare, sıçan ya da tavşanlarda teratojenik bir potansiyele sahip olduğunu gösteren bir kanıt saptanmamıştır.

Diklofenak sıçanlarda doğurganlık üzerinde etki göstermemiştir. Aynı şekilde ceninin de prenatal, perinatal ve postnatal gelişimini de etkilememiştir.

### Kodein

F344/N sıçanlarda ve B6C3F1 farelerde yürütülen 2 yıllık karsinojenite çalışmalarında, erkek ve dişi sıçanlarda sırasıyla besinlerle uygulanan 70 mg/kg/gün ve 80 mg/kg/gün (yetişkinlerde mg/m<sup>2</sup>'ye göre önerilen 360 mg/gün maksimum dozunun yaklaşık 2 katı) kodein dozunun karsinojenik aktivite gösterdiğine dair kanıt bulunmamıştır. Benzer şekilde, erkek ve dişi farelerde 2 yıl boyunca 400 mg/kg/gün (yetişkinlerde mg/m<sup>2</sup>'ye göre önerilen 360 mg/gün maksimum dozunun yaklaşık 5 katı) dozuna kadar besinlerle uygulanan kodeinin karsinojenik aktivite gösterdiğine dair kanıt bulunmamıştır.

Kodein in vitro bakteriyel geri mutasyon testinde mutajenik veya in vitro Çin hamster ovaryum hücresi kromozom aberasyon testinde klastojenik bulunmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sitrik asit anhidrus

Sodyum hidrojen karbonat

Sodyum karbonat anhidrus

Adipik asit

Sukraloz (E 955)

Dokusat sodyum

Laktoz anhidrus

Sodyum siklamat

Povidon (PVP K25)

Propilen glikol

Sorbitol (E 420)

Kiraz aroması

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

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

30 efervesan tablet, strip (PE/Alüminyum/PET) ambalaj içerisinde ambalajlanmıştır.

### **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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikler”ine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti

Adresi: Florya asfaltı

Florya İş Merkezi No: 88, Blok No:6 Bakırköy/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

241/50

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

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**