

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KALİDREN® 50 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Diklofenak potasyum 50 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz (peynir altı suyu(inek/koyun/keçi sütü kullanılarak elde edilen)) 65 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Açık kiremit renginde, yuvarlak, bikonveks tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

KALİDREN,

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. KALİDREN'i kullanmaya karar vermeden önce KALİDREN'in potansiyel fayda ve riskleri ve diğer tedavi seçenekleri dikkatlice değerlendirilir. İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için önerilen en düşük dozun en kısa sürede kullanılmasıyla azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

##### Uygulama sıklığı ve süresi

Tavsiye edilen başlangıç dozu günde 100-150 mg'dır. Daha hafif vakalarda, günde 75-100 mg genellikle yeterlidir.

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

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

#### **Uygulama şekli:**

Ağızdan kullanım içindir.

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

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

KALİDREN, çocuklarda ve 14 yaşından küçük ergenlerde kullanılması önerilmez. 14 yaş ve üzerindeki ergenlerde günde 75-100 mg alınması, genellikle yeterlidir. Günlük toplam doz genellikle, 2-3 doza bölünmelidir. Maksimum günlük doz (150 mg), aşılmamalıdır.

##### **Geriatrik popülasyon: (65 yaş ve üzeri)**

KALİDREN'in farmakokinetiği yaşlı hastalarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozulmamasına rağmen, non-steroidal antiinflamatuar 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 NSAİİ ilaç tedavisi boyunca gastro-intestinal kanama olasılığına karşı takip edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

##### **Bilinen kardiyovasküler hastalık ya da önemli kardiyovasküler risk faktörleri:**

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

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

##### **Böbrek yetmezliği:**

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

### **Karaciğer yetmezliği:**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde diklofenak potasyuma ya da yardımcı maddelerinden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.
- Aktif mide veya bağırsak ülseri, kanama veya perforasyon varlığında (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8),
- nceki bir NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon yks
- Aktif veya nükseden peptik ülser/hemoraji ya da bu yönde tıbbi öykü (iki veya daha fazla kanıtlanmış ülserasyon veya kanama epizodu)
- Gebeliğin son trimesterinde (bkz. Bölüm 4.6),
- Karaciğer yetmezliğinde
- Böbrek yetmezliğinde
- İskemik kalp hastalığı, periferal arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve konjestif kalp yetmezliği (NYHA sınıflandırması II-IV) durumlarında
- Daha önceden diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi, KALİDREN de ibuprofen, asetilsalisilik asit veya diğer NSAİİ'lerin kullanımı sonucu astım, anjiyoödem, ürtiker veya akut rinit atağı tetiklenen hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Bu tür hastalarda NSAİİ ilaçlara karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonların oluştuğu bildirilmiştir.
- Koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisinde peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (UYARILAR bölümüne bakınız).
- NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon yks

#### 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.
- KALİDREN koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisinde peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir

##### Gastrointestinal (GI) Risk:

- NSAİ ilaçlar kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI istenmeyen etki riskinde artışa yol açarlar. Bu istenmeyen etkiler herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

##### Genel:

Semptomları kontrol altına almak için gereken en düşük etkili doz, en kısa süre boyunca kullanılarak istenmeyen etkiler minimize edilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Sinerjistik faydaları olduğuna dair kanıt olmadığı ve ilave istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle; KALİDREN, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri gibi sistemik NSAİİ 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 NSAİİ ilaçlarda olduğu gibi, ilaca daha önce maruziyet olmaksızın anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8). Aşırı duyarlılık reaksiyonları aynı zamanda miyokard enfarktüsüne yol açabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da yol açabilir. Bu tür reaksiyonların ilk semptomları, diklofenaka karşı alerjik reaksiyonla birlikte ortaya çıkan göğüs ağrısını içerebilir.

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

#### Gastrointestinal Etkiler- Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski

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

NSAİİ tedavisinde ciddi bir üst GI advers olay geliştiren beş hastadan sadece biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst GI ülserleri, büyük kanama veya perforasyon, 3-6 ay tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde ve bir yıl tedavi edilen hastaların yaklaşık %2-4'ünde görülür. Bu eğilimler, daha uzun süreli kullanımla devam ederek tedavinin herhangi bir aşamasında ciddi bir GI olay geliştirme olasılığını artırır. Bununla birlikte, kısa süreli tedavi bile risksiz değildir. NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya gastrointestinal kanama öyküsü olanlara çok dikkatli reçete edilmelidir. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, bu risk faktörlerinin hiçbirine sahip olmayan hastalara kıyasla GI kanama gelişme riski 10 kattan fazladır.

NSAİİ'lerle tedavisi gören hastalarda GI kanama riskini artıran diğer faktörler arasında oral kortikosteroidlerin veya antikoagülanların 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Hepatik etkiler:

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

Diklofenak dahil diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, hastaların %15'e kadarında bir veya birden fazla karaciğer enzim değerleri yükselebilir. Laboratuvar anormallikleri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedavinin devam etmesiyle geçici olabilir. NSAİİ'le gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST seviyelerinde dikkate değer

artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, ikter ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümlü sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir. Uzun süreli KALİDREN tedavisinde bir önlem olarak karaciğer fonksiyonlarının düzenli takibi önerilmektedir. Anormal karaciğer fonksiyonları devam eder veya kötüye giderse, karaciğer hastalığı geliştiğine işaret eden klinik bulgu ve belirtiler bulunursa veya eozinofili, döküntü v.b. diğer durumlar ortaya çıkarsa KALİDREN tedavisine son verilmelidir. Diklofenak kullanımıyla herhangi bir ön belirti olmaksızın hepatit gelişebilir.

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

#### Renal Etkiler:

NSAİİ'lerin uzun süreli uygulanması, renal papiller nekroz ve diğer böbrek hasarı ile sonuçlanmıştır. Renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun sürdürülmesinde telafi edici bir rolü olduğu hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Bu hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaç uygulaması, prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak renal kan akışında doza bağımlı bir azalmaya neden olabilir ve bu da renal dekompanseasyonu hızlandırabilir. Bu reaksiyon açısından en büyük risk altındaki hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, diüretikler ve ACE inhibitörleri kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesini genellikle tedavi öncesi duruma geri dönme takip eder.

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

#### İlerlemiş Böbrek Hastalıkları:

KALİDREN'in ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalarda elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı

olan hastalarda KALİDREN tedavisi önerilmemektedir. Eğer KALİDREN tedavisi başlatılmışsa hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

#### Deri Reaksiyonları:

Eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi; bazıları ölümcül ciddi deri reaksiyonlarının, KALİDREN dahil NSAİİ kullanımına nadiren eşlik ettiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu ciddi olaylar birden bire meydana gelebilir. Hastalar ciddi deri belirtilerinin, işaretleri ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Bu reaksiyonların gelişme riskinin en fazla olduğu dönem, tedavinin başlangıç dönemi olarak gözükmekte ve söz konusu komplikasyonlar vakaların büyük bölümünde, tedavinin birinci ayı içerisinde ortaya çıkmaktadır. Tedavi sırasında deri döküntüsü, mukoza lezyonları veya diğer herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ortaya çıkarsa; KALİDREN kullanılmasına son verilmelidir.

#### SLE ve Bağ Dokusu Hastalığı:

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

#### Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Etkiler:

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

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

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma gösterilmiştir. COX-2 selektif ve non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski

taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek bir risk altında olabilir. Bir NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV olay riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süre için etkili en düşük doz 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. Bölüm 4.3).

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

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

#### Hipertansiyon

KALİDREN dahil NSAİİ'ler yeni hipertansiyonun başlamasına veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilir ve bu durumların her ikisi de KV olay etkisinin artmasına katkıda bulunabilir. Tiyazidler veya döngü diüretikleri alan hastalar, NSAİİ'leri alırken bu tedavilere yetersiz yanıt verebilir. KALİDREN dahil NSAİİ'ler hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Hematolojik etkiler:

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

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

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

Önceden varolan astım:

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

Anafilaktoid Reaksiyonlar:

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

Enfeksiyon belirtilerini maskeleyen:

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

Kadınlarda fertilitte:

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

Geriyatrik hastalar:

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

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

KALİDREN'in [ateş ve] enflamasyonu azaltıcı farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının tanınmasında önemli olan bu belirtilerin sağlayacağı faydayı azaltabilir. KALİDREN laktoz içerdiğinden, nadir kalıtsal 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 diğer etkileşim şekilleri**

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

Göz önünde bulundurulması gereken gözlenmiş etkileşimler:

Güçlü CYP2C9 inhibitörleri:

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

ACE inhibitörleri

Raporlar, NSAİİ'lerin ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceğini düşündürmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ACE inhibitörleri ile birlikte alan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Lityum:

NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klirensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klirens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibe edilmesine bağlanmaktadır. Dolayısıyla, NSAİİ'ler ve lityum eş zamanlı olarak verildiğinde hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir. Birlikte kullanılan diklofenak, lityumun plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Serum lityum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Digoksin:

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

Diüretikler ve antihipertansif ajanlar:

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

Furosemid:

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, KALİDREN kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (bkz. Bölüm 4.4: Renal Etkiler) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Varfarin:

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

Aspirin:

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

Siklosporin :

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

Takrolimus:

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

Hiperkalemiye neden olduğu bilinen ilaçlar:

Potasyum tutucu diüretikler, siklosporin, takrolimus ve trimetoprim ile eş zamanlı tedavi serum potasyum düzeylerinin artması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, serum potasyum düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Kinolon türevi antibakteriyal ilaçlar:

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

Göz önünde bulundurulması gereken öngörülen etkileşimler:

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

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

Antikoagülanlar ve anti-trombosit ilaçlar:

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

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI):

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

Antidiyabetikler :

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

Fenitoin:

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

Metotreksat:

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

Kolestipol ve kolestiramin:

Bu ajanlar diklofenak emilimini geciktirebilir veya azaltabilir. Dolayısıyla, diklofenak uygulamasının kolestipol/kolestiramin uygulamasından en az bir saat önce veya 4 ila 6 saat sonra gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Kardiyak glikozitler:

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

Mifepriston:

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

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

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

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

### **Gebelik dönemi**

Diklofenakın gebe kadınlarda kullanılmasına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. KALİDREN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle KALİDREN, annede

sağlanabilecek beklenen faydalar, fetusun karşı karşıya kalabileceği risklerden açıkça daha fazla olmadığı sürece, gebeliğin birinci ve ikinci üç aylık döneminde kullanılmamalıdır.

Diklofenakın gebeliğin son 3 ayı içerisinde kullanılması, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, doğum esnasında etkili uterus kasılmalarının meydana gelmeme tehlikesi ve/veya ductus arteriosusun erken kapanma olasılığı nedeniyle kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi NSAİİ'lerle sıçan çalışmalarında, zor doğum insidansında artış, doğumda gecikme ve yavru sağ kalımında azalma meydana gelmiştir.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Diğer NSAİİ'ler gibi KALİDREN kullanılması da kadınlarda fertilitiyi olumsuz etkileyebileceğinden, gebe kalmak isteyen kadınlarda önerilmez. Gebe kalmakta zorluk çeken ya da kısırlık açısından tetkik edilen kadınlarda KALİDREN tedavisinin durdurulması düşünölmelidir. (bkz. bölüm 5.3)

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

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

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

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

Aşağıdaki istenmeyen etkiler KALİDREN'in ve/veya diklofenakın diğer farmasötik formlarının kısa ya da uzun süre kullanılması sırasında bildirilmiştir.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek:

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

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek:

Aşırı duyarlılık, anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar (hipotansiyon ve şok dahil).

Çok seyrek:

Anjiyonörotik ödem (yüz ödemi dahil).

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek:

Dezoryantasyon, depresyon, uykusuzluk, kabus görme, irritabilite, psikotik bozukluk.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın:

Baş ağrısı, baş dönmesi.

Seyrek:

Uyku hali, yorgunluk.

Çok seyrek:

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

Bilinmiyor:

Konfüzyon, 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, palpasyonlar, göğüs ağrısı.

Bilinmiyor:

Kounis Sendromu

### **Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek:

Hipertansiyon, hipotansiyon, vaskülit.

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

Seyrek:

Astım (dispne dahil).

Çok seyrek:

Pnömonit.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın:

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

Seyrek:

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

Çok seyrek:

Kolit (hemorajik kolit ve ülseratif kolit veya Crohn hastalığının alevlenmesi dahil), kabızlık, stomatit (ülseratif stomatit dahil), glossit, özofagus bozukluğu, intestinal diyafram hastalığı, pankreatit.

Bilinmiyor:

İskemik kolit.

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın:

Transaminazlarda artış.

Seyrek:

Hepatit, sarılık, karaciğer bozukluğu.

Çok seyrek:

Fulminan hepatit, hepatik nekroz, karaciğer yetmezliği.

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

Yaygın:

Döküntü.

Seyrek:

Ürtiker.

Çok seyrek:

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

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok seyrek:

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

## Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek:

İmpotans

## Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek:

Ödem.

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

Seçili advers ilaç reaksiyonlarının açıklaması

Arteriyotrombotik olaylar

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

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

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

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

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

Terapötik önlemler

Diklofenak dahil NSAİİ'lerle akut zehirlenmelerin tedavisi temel olarak destek önlemlerinin alınması ve semptomatik tedavi uygulanması şeklindedir. Hipotansiyon, böbrek yetmezliği,

konvülsiyon, gastrointestinal bozukluk ve solunum depresyonu gibi komplikasyonlar gelişirse, destek önlemleri alınmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

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

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvar ve antiromatizmal ürünler, non-steroidaller  
ATC kodu: M01AB05.

Etki mekanizması

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

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

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

Farmakodinamik etkiler

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

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

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

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

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

Diklofenakın yaklaşık yarısı karaciğerden geerirken metabolize olduğundan ("ilk geçiş" etkisi), oral veya rektal kullanım sonrasındaki plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altındaki alan (EAA değeri), eşdeğer dozun parenteral yoldan verilmesinden sonraki EAA değerinin yarısı kadardır.

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

#### Dağılım:

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

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

Emziren bir annenin sütünde düşük konsantrasyonda (100 ng/ml) diklofenak saptanmıştır. Anne sütü alan bir bebeğin midesine giren tahmini miktar 0,03 mg/kg/gün dozuna eşdeğerdir. (bkz. Bölüm 4.6).

### Biyotransformasyon:

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

### Eliminasyon:

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

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

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

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Diklofenak, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Emilen miktar, dozun miktarı ile doğrusal orantıdadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Tek-doz kinetiğiyle ilgili bilgiler, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, genellikle uygulanan dozaj programı dahilinde değişmemiş aktif maddenin birikmediği izlenimini vermektedir. Dakikada 10 ml'den daha düşük kreatinin klirensi değerlerinde, hidroksi metabolitlerinin hesaplanan kararlı durum plazma düzeyleri, normal kişilerinkinin 4 katı kadardır. Ancak bu metabolitler, sonunda safra yoluyla vücuttan atılır.

#### Karaciğer yetmezliği:

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

#### Pediyatrik popülasyon:

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

#### Geriatrik popülasyon:

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

#### Klinik çalışmalar:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

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

NSAİİ verilmesi (diklofenak dahil), tavşanlarda ovulasyonu ve sıçanlarda implantasyon ve plasantasyonu inhibe etmiş, hamile sıçanlarda duktus arteriosusun erken kapanmasına sebep olmuştur. Sıçanlarda diklofenakın maternal toksik dozları distosi, uzamış gestasyon, fetal sağkalımda düşüş ve intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili bulunmuştur. Diklofenakın hem üreme parametreleri ve doğum hem de rahim içindeyken duktus arteriosusun daralması üzerindeki zayıf etkileri prostaglandin sentez inhibitörleri sınıfının farmakolojik sonuçlarıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1.Yardımcı maddelerin listesi**

Mısır nişastası (corn starch)

Talk

PVP (povidon)

Sodyum nişasta glikolat

Bitkisel magnezyum stearat

Laktoz (peynir altı suyu(inek/koyun/keçi sütü kullanılarak elde edilen))

Dye Opadry White Y-1 7000 (HPMC 5 Cp, Polietilen glikon 400, titanyum dioksit)

Sarı demir oksit (Dye Mapico Yellow 1000)

Kırmızı demir oksit (Dye Mapico Red 347)

Saf su

Carnauba wax

### **6.2.Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3.Raf ömrü**

36 ay.

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

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Rutubetten koruyunuz. Orijinal ambalajında ve çocukların erişemeyeceği bir yerde saklayınız.

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

Kutuda, PVC/Alu folyo blister içeren 20 film tabletlik 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7.RUHSAT SAHİBİ**

Yavuz İlaç Ecza Deposu Medikal Ürünler San. ve Tic. A.Ş.

Yukarı Dudullu Mah. Akıncı Sok. No:14

Ümraniye/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

218/36

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

İlk ruhsat tarihi: 25.02.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**