

## 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	685,7 mg
Sodyum karbonat anhidrus	156 mg
Dokusat sodyum	0,76 mg
Sodyum siklamat	55 mg
Sorbitol (E 420)	20 mg
Laktoz anhidrus	198,74 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, yetişkinlerde ve 14 yaşından büyük çocuklarda tek başına veya parasetamol veya NSAİİ gibi diğer analjezikler ile giderilemeyen akut ve orta şiddette ağrıların (romatizmal ağrılar, kas ağrısı, sırt ağrısı, nevralji, migren, baş ağrısı, diş ağrısı ve dismenore gibi) kısa süreli tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

14 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler:

Tavsiye edilen doz günde 2 veya 3 efervesan tablettir. Günlük doz 2-3'e bölünmelidir.

Primer dismenorede günlük doz kişiye göre ayarlanmalıdır. Günlük doz genellikle 1-3 tablettir. Başlangıçta 1-2 efervesan tablet verilmeli ve gerekirse bu doz birkaç menstrüel siklus boyunca günde maksimum 3 efervesan tablete kadar çıkarılmalıdır. İlk semptomlar

görüldüğünde tedaviye başlanmalı ve semptomatolojiye bağlı olarak birkaç gün sürdürülmelidir.

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

#### **Uygulama şekli:**

CODEFEN oral kullanım içindir.

Yemekle birlikte ya da yemek dışında alınabilir.

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 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 CODEFEN uygulanırken dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.)

##### **Karaciğer yetmezliği:**

CODEFEN 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 CODEFEN uygulanırken dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.)

##### **Pediyatrik popülasyon:**

CODEFEN'in 14 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmez.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Diklofenak sodyumun farmakokinetiği yaşlı hastalarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozulmamasına rağmen, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) 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 tedavisi boyunca gastrointestinal kanama olasılığına karşı takip edilmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Diklofenak sodyum içeren CODEFEN ile tedavi, bilinen kardiyovasküler hastalığı ya da kontrol edilmeyen hipertansiyonu olan hastalarda önerilmez. Gerekirse, bilinen kardiyovasküler hastalığı, kontrol altında olmayan hipertansiyonu veya kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleri olan hastalar CODEFEN ile sadece dikkatli değerlendirme sonrasında ve 4 haftadan uzun süreli tedavi halinde yalnızca  $\leq 100$  mg'lık günlük dozlarda tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.)

### 4.3. Kontrendikasyonlar

#### CODEFEN,

- Diklofenak sodyuma, kodeine ya da formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Aktif gastrit veya intestinal ülser, kanama veya perforasyonda (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8),
- Gebeliğin son trimesterinde (Bkz. Bölüm 4.6),
- Emziren annelerde
- Karaciğer yetmezliğinde,
- Böbrek yetmezliğinde,
- İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve konjestif kalp yetmezliği (NYHA sınıflandırması II-IV) durumlarında
- Daha önceden diğer nonsteroidal antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar gibi, CODEFEN içeriğindeki diklofenak sodyum da asetilsalisilik asit veya diğer prostaglandin sentetaz enzimini inhibe eden NSAİ ilaç kullanımı ile astım, ürtiker ve akut rinit atakları tetiklenen hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) kontrendikedir. Bu hastalarda NSAİ ilaçlara şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar oluştuğu bildirilmiştir
- Koroner arter bypass grefti (CABG) cerrahisinde peri-operatif ağrı tedavisinde (Bkz. Bölüm 4.4),
- NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü
- Aktif veya tekrarlayan peptik ülseri/kanama öyküsü
- Akut solunum depresyonu olan hastalarda,
- Obstrüktif hava yolu hastalığı olanlarda (ör: amfizem),
- Akut veya şiddetli bronşiyal astımda
- Kafa travması veya intrakraniyal basıncın yükseldiği durumlarda,
- Akut alkolizmde,
- Kodein, paralitik ileus riski, abdominal distansiyon mevcudiyeti veya akut diyarenin eşlik ettiği durumlar (akut ülseratif kolit veya antibiyotiklere bağlı gelişen kolit (ör pseudomembranöz kolit) zehirlenmeye bağlı diyare) gibi peristaltik hareketlerin inhibisyonundan kaçınılması gereken durumlarda
- Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisi için uygulanan tonsillektomi ve/veya adenoidektomi sonrasında, post-operatif ağrı kontrolü için 18 yaş altı hastalarda,
- Riskleri nedeniyle, CYP2D6 ultra hızlı metabolize eden kişilerde (hangi yaşta olursa olsun) kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Diklofenak sodyum

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

###### Gastrointestinal (Gİ) Risk:

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

###### Genel:

Semptomları kontrol altına almak için gereken en düşük etkili doz, en kısa süre boyunca kullanılarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Sinerjistik faydaları olduğuna dair kanıt olmadığı ve ilave istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle; diklofenak sodyum, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri gibi sistemik NSAİ ilaçlarla eşzamanlı kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Temel tıbbi gerekçelerden dolayı yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle, hassas veya düşük vücut ağırlığına sahip yaşlılarda en düşük etkili dozun kullanılması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Diklofenak dahil olmak üzere diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, ilaca daha önce maruziyet olmaksızın anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

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

###### Gastrointestinal etkiler:

Ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, ülserasyon veya delinme diklofenak dahil tüm NSAİ ilaçlarla bildirilmiştir ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda uyarıcı bir belirti ya da ciddi gastrointestinal olay hikayesi olsun veya olmasın görülebilir. Bunlar genellikle yaşlı hastalarda daha ciddi sonuçlara yol açar. Eğer CODEFEN alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tıbbi ürün kesilmelidir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda Gİ 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 Gİ

olaylar hakkındaki spontan bildirimlerin çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarla ilgili olduğundan, böyle hastaların tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir.

Diklofenak dahil tüm diğer NSAİ ilaçlarla olduğu gibi gastrointestinal (Gİ) hastalık belirtileri gösteren veya geçmişinde gastrik veya intestinal ülserasyon, kanama ya da perforasyonu düşündüren bir hikayesi olan hastalarda yakın tıbbi 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 NSAİ dozu arttıkça Gİ kanama riski artar.

Kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ülser öyküsü olan hastalarda ve yaşlılarda Gİ kanama riskini azaltmak için, tedaviye etkili en düşük dozda başlanmalı ve devam edilmelidir. Bu hastalarda ve beraberinde düşük dozda asetilsalisilik asit (ASA) ya da gastrointestinal riski arttıracak başka tıbbi ürünler kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlarla (örn. proton pompa inhibitörleri ya da mizoprostol) kombine tedavi düşünülmelidir.

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

Berberinde, sistemik kortikosteroidler, antikoagülanlar, anti-trombosit ajanlar ya da selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi ülserasyon ya da kanama riskini arttıracak ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Klinik tabloları ağırlaşabileceği için ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan hastalarda yakın tıbbi takip yapılmalıdır ve dikkatli olmak gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hepatik etkiler:

Klinik tabloları ağırlaşabileceği için karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda CODEFEN reçetelendiğinde yakın tıbbi takip yapılmalıdır.

Diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi diklofenak sodyum ile de karaciğer enzimlerinden bir veya birden fazlası yükselebilir. Laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedavinin devam etmesiyle geçici olabilir. NSAİ'le gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST seviyelerinde dikkate değer artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir. Diklofenak sodyum içeren CODEFEN ile uzun süreli tedavi sırasında (örneğin tablet ya da suppozituarlar ile), önleyici bir tedbir olarak, hepatik fonksiyonun düzenli olarak izlenmesi gerekir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk sürer veya kötüleşirse, karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse veya diğer bulgular (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse CODEFEN tedavisi kesilmelidir. Diklofenak sodyum kullanımı ile prodromal semptomlar

olmaksızın hepatit görülebilir. Hepatik porfirisi olan hastalarda CODEFEN kullanılırken dikkatli olunmalıdır, çünkü atak tetiklenebilir.

#### Renal etkiler:

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

Diklofenak sodyum dahil NSAİİ ilaç tedavisiyle sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiği için, kardiyak ya da böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon öyküsü olan hastalarda, yaşlılarda, diüretikler ya da böbrek fonksiyonunu anlamlı ölçüde etkileyen tıbbi ürünler ile birlikte tedavi edilen hastalarda ve herhangi bir nedenle (örneğin majör cerrahi öncesi ve sonrası) gelişebilen önemli ekstraselüler hacim eksikliği olan hastalarda özel bir dikkat gereklidir (Bkz. Bölüm 4.3). Böyle vakalarda CODEFEN kullanıldığında, önleyici tedbir olarak, renal fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. İlaç kesildikten sonra genellikle tedavi öncesi duruma dönülür.

#### İlerlemiş böbrek hastalıkları:

CODEFEN'in ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalarda 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 ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizi de içeren ve bazıları ölümcül olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar en çok tedavinin erken döneminde bu reaksiyonlar açısından risk altında gibi görünmektedir ve vakaların çoğunda reaksiyon tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır. Cilt döküntüsü ve mukoza lezyonlarının ilk görüldüğü anda ya da aşırı duyarlılığın herhangi bir başka belirtisi ortaya çıktığında CODEFEN kesilmelidir.

#### SLE ve bağ dokusu hastalığı:

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve karışık bağ dokusu hastalıkları olan hastalarda, aseptik menenjit riski artabilir.

#### Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler:

Diklofenak tedavisine, kardiyovasküler olaylar için önemli risk faktörlerini (örneğin, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, sigara gibi) taşıyan hastalarda, ancak dikkatli

bir değerlendirme sonrasında başlanmalıdır. 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.

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'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek bir risk altında olabilir. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta böyle olay gelişimlerine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptom ve/veya belirtileri ile bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'nin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ 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). Diklofenak'ın da dahil olduğu NSAİİ'ler ile özellikle yüksek dozda ve uzun süreli tedavi, ciddi kardiyovasküler trombotik olaylarda (miyokard infarktüsü ve inme dahil) küçük bir artış ile ilişkili olabilir.

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

Hematolojik etkiler:

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

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

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

Önceden var olan astım:

Astım hastalarında, mevsimsel alerjik rinit, nazal mukozada şişme (örn. nazal polipler), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ya da solunum sisteminin kronik enfeksiyonları

(özellikle alerjik rinit benzeri semptomlarla bağlantılı olarak) olan hastalarda, NSAİ ilaçlarla, astım alevlenmeleri gibi reaksiyonlar (analjezik intoleransı/analjezik astımı olarak da adlandırılır), Quincke ödemi ya da ürtiker diğer hastalardan daha sıktır. Bu nedenle, bu hastalara özel dikkat gösterilmesi önerilir (acil durum için hazırlıklı olma). Bu öneri, başka maddelere alerjik olan, örneğin cilt reaksiyonları, kaşıntı ya da ürtikeri olan hastalar için de geçerlidir.

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarında aspirin kullanımı, ölüme sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyon bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara CODEFEN verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bronşiyal astımı olan hastalarda semptomları alevlendirebileceğinden, CODEFEN'in parenteral yolla kullanılması sırasında özel bir dikkat gereklidir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlarla olduğu gibi, diklofenak ile ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. CODEFEN aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gösteren astımlı hastalarda oluşmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4 "Önceden var olan astım"). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Enfeksiyon belirtilerini maskeleyen:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, diklofenak içeren CODEFEN de farmakodinamik özelliklerinden dolayı, enfeksiyonun belirti ve bulguları maskeleyebilir.

Kadınlarda fertilitte:

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

Geriatrik hastalar:

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

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

Diklofenak'ın [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının tanınmasında önemli olan bu belirtilerin faydasını azaltabilir.

#### Kodein Fosfat

Kodein, akut astımı olan hastalarda önerilmemektedir. Astımda veya solunum rezervi azalmış hastalarda dikkatli veya azaltılmış dozlarda kullanılmalı ve akut astım atakları sırasında kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Kodein, diğer santral sinir sistemi depresanları alan hastalarda aditif etki oluşturabileceğinden bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

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.

Kodein aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Opioidlerle MAO inhibitörlerinin birlikte kullanımında SSS eksitasyonu veya depresyonu olası riski mevcuttur.
- Hipotiroidizm
- Enflamatuvar barsak hastalığı: Kodein barsakta peristaltizmi azaltır, tonüsü artırır ve kolon basıncı artabilir. Bu yüzden divertikülit, akut kolit, diyare ile ilişkili pseudomembranöz kolit ve barsak cerrahi sonrası dikkatli kullanılmalıdır.
- Konvülsiyonlar
- İlaç suistimali veya bağımlılığı (alkolizm dahil)
- Safra kesesi hastalığı veya safra taşı: Opioidler biliyer kontraksiyona neden olabilir. Biliyer hastalıklarda mümkün olduğunca kullanılmamalıdır.
- Gastrointestinal cerrahi: Gİ motiliteyi değiştirebileceğinden opioidler katekolamin salımını stimüle edebilir.
- Prostat hipertrofisi
- Adrenokortikal yetmezlik (Addison hastalığı)
- Hipotansiyon ve şok
- Myastenia gravis
- Solunum fonksiyonlarında azalma veya astma öyküsü

Karaciğer yetmezliği eğer şiddetli ise kodein hepatik koma oluşumunu kolaylaştırabilir.

Böbrek yetmezliğinde kodein kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Üriner sistem cerrahisi: Ameliyat sonrası direk olarak üretral sfinkter kasılmasına yol açarak uzamış idrar retansiyonuna yol açabilir.

Feokromasitoma: Opioidler endojen histamin salgılatarak katekolamin salınımını uyarabilirler.

Kodein, karaciğerde CYP2D6 enzimi ile aktif metaboliti olan morfine metabolize edilir. Eğer hastada bu enzim yetersizliği veya tamamen yokluğu varsa kesin terapötik etki elde edilemeyecektir. Tahminler beyaz ırkın %7'sine kadar olan kısmında bu yetersizliğin olduğunu göstermektedir. Eğer hasta ilacı yoğun ve ultra hızlı metabolize ediyorsa, bu durumda yaygın reçetelendirilen dozda dahi olsa opioid toksisitesi yan etki gelişme risk artmıştır.

Bu hastalar kodeini morfine hızla dönüştürerek beklenen serum morfin seviyelerinin daha yüksek olmasıyla sonuçlanabilir.

Opioid toksisitesinin genel semptomları konfüzyon, uyuşukluk hali, yüzeysel solunum, küçük pupil, bulantı, kusma, konstipasyon, iştahsızlığı içermektedir. Kötü vakalarda hayatı tehdit eden ve çok nadiren ölümcül olan dolaşım ve solunum depresyonu semptomlarını da içerebilir

Aşağıda farklı toplumlarda çok hızlı metabolize edenlerin prevalans tahmini yer almaktadır:

Toplum	Prevalans %
Afrikalı / Etiyopyalı	%29
Afrika Amerikan	%3,4 - %6,5
Asya	%1,2 - %2
Beyaz ırk	%3,6 - %6,5
Yunan	%6
Macar	%1,9
Kuzey Avrupa	%1 - %2

Kodein, karaciğerde CYP2D6 enzimi aracılığı ile metabolize olduğundan CYP2D6 enzimini inhibe eden ilaçlar ile birlikte kullanıldığında bu metabolizasyon inhibe olabilir veya tamamen durabilir.

#### Yaşlılarda

Yaşlılarda ilacın eliminasyonu azalabileceğinden doz konusunda dikkatli olunmalı, etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

#### Çocuklarda

14 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. 14 yaş ve üzeri çocuklarda kodein kullanımı apne, solunum depresyonu ve pediatrik ölümlere neden olabileceği için yarar-risk değerlendirmesi yapılarak dikkatli kullanılmalıdır.

Nöromüsküler bozuklukları; şiddetli kardiyak ya da solunum bozuklukları; üst solunum veya akciğer enfeksiyonları; çoklu travma veya uzamış operasyon işlemleri haiz solunumu risk altında olan çocuklarda kodein kullanımı önerilmez.

Mono amin oksidaz inhibitörü (MAOI) alan hastalara petidin veya olası diğer analjezik opioid uygulaması çok ciddi ve bazen ölümcül reaksiyonlarla ilişkilidir. Eğer kodein kullanımı gerekli görülürse, MAOI alan veya 14 gün içinde kesilmiş olan hastalar yakından takip edilmelidir.

Kodein tedavisi sürerken alkol alımından kaçınılmalıdır.

Yardımcı madde uyarıları

- Bu tıbbi ürün her efervesan tablette 261,72 mg (11,38 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.
- Bu tıbbi ürün sorbitol içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- Bu tıbbi ürün laktöz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Diklofenak sodyum

Diklofenagin selektif sikloksijenaz-2 inhibitörleri de dahil diğer sistemik NSAİİ'lerle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Aşağıdaki etkileşimler, diklofenak içeren tabletler ve/veya diklofenak'ın farmasötik formlar ile gözlemlenen etkileşimler verilmektedir.

Göz önünde bulundurulması gereken gözlenmiş etkileşimler:

Güçlü CYP2C9 inhibitörleri:

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

Lityum:

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

Digoksin:

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

Diüretikler ve antihipertansif ajanlar:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, diklofenak'ın diüretikler ya da antihipertansif ajanlarla (örn. beta-blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri) birlikte kullanılması antihipertansif etkilerinde bir azalmaya neden olabilir. Bu nedenle, kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır ve özellikle yaşlılarda olmak üzere hastaların kan basınçları periyodik olarak takip edilmelidir. Hastalar uygun bir şekilde hidrate edilmeli ve yüksek nefrotoksisite nedeniyle özellikle diüretikler ve ACE inhibitörleri ile eşzamanlı olarak kullanmaya başlanmasının ardından ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonunun takibine önem verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

**Siklosporin ve takrolimus:**

Diklofenak, diğer NSAİ ilaçlar gibi renal prostaglandinler üzerine etkisiyle siklosporinin nefrotoksisitesini artırabilir. Bu nedenle, siklosporin almayan hastalarda kullanılan doza göre daha düşük dozlarda verilmelidir. NSAİ ilaçların takrolimus ile birlikte kullanılması nefrotoksisitenin olası risk artışına neden olabilir. Bu, kalsinörin ve NSAİ ilaçların her ikisinin de renal antiprostaglandin etkileri aracılığıyla olabilir.

**Hiperkalemiye neden olduğu bilinen ilaçlar:**

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

**Kinolon türevi antibakteriyel ilaçlar:**

NSAİ ilaçlarla kinolonların birlikte kullanılmalarından kaynaklanmış olabilen izole konvülsiyon bildirimleri bulunmaktadır.

**Göz önünde bulundurulması gereken öngörülen etkileşimler:**

**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 (Bkz. Bölüm 4.4 "Renal etkiler") ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

**Diğer NSAİ İlaçlar ve kortikosteroidler:**

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

**Antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar:**

Birlikte uygulanmaları kanama riskini artırabileceği için dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4). Klinik çalışmalarda diklofenakın, antikoagülanların etkisi üzerinde bir tesiri olduğuna dair bir işaret olmamasına rağmen, diklofenak ve antikoagülanları birlikte alan

hastalarda, çok ender olarak kanama riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle böyle hastaların dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

**Varfarin:**

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

**Aspirin:**

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

**Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar):**

Diklofenak sodyum dahil sistemik NSAİ ilaçlar ve SSRI'ların birlikte uygulanmaları gastrointestinal kanama riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

**Antidiyabetikler:**

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

**Metotreksat:**

NSAİ'ların tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini artırabileceğini gösterir. NSAİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır. Diklofenak dahil NSAİ ilaçlar, metotreksat tedavisinden önceki veya sonraki 24 saat içinde verildiğinde dikkat edilmesi önerilir. Çünkü, metotreksatın kandaki konsantrasyonları yükselebilir ve toksisitesi artabilir.

**Kolestipol ve kolestiramin:**

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

**Mifepriston:**

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

Fenitoin:

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

Kodein:

- Kodein; monoamin oksidaz sınıfından olan ve depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşim ve geçimsizlik yaptığından bu ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Monoamin oksidaz inhibitörleri kullanırken veya monoamin oksidaz inhibitörünü kestikten 2 hafta sonrasına kadar kodein kullanımından kaçınılmalıdır. Narkotik analjezikler, alkol, genel anestezipler, trankilizanlar, sedatif hipnotikler, antihistaminikler, iskelet-kas gevşeticilerinin etkilerini artırır santral sinir sistemi depresyonuna neden olabilir.
- Kodein, alkolün etkisini potansiyelize edebilir.
- GİS ilaçlarından antikolinergiklerle (atropin) birlikte kullanım parolitik ileusa yol açabilen ciddi konstipasyon riskine ve/veya üriner retansiyona neden olabilir. Metoklopramid ve domperidon ile birlikte kullanım Gİ aktivite üzerindeki etkiyi antagonize edebilir. Antidiyareik ilaçlar (loperamid, kaolin) ile birlikte kullanım ciddi konstipasyon riskini artırabilir.
- Anestezipler, antipsikotikler: Sedatif ve hipotansif etki artabilir.
- Antiaritmikler: Kodein meksiletinin absorpsiyonunu geciktirebilir. Kodeinin analjezik aktivitesi kodein metabolizmasını etkileyen kinidin tarafından anlamlı şekilde bozulma eğilimindedir.
- Antihistaminikler: Sedatif özellikli antihistaminiklerle kodeinin birlikte uygulanması santral sinir sistemi depresyonu ve/veya solunum depresyonu ve/veya hipotansiyon artışına neden olabilir.
- Anksiyolitikler ve hipnotikler: Sedatif etkisine katkıda bulunur.
- Domperidon ve metaklopramid: Kodein, sisaprid, metoklopramid ve domperidonun gastrointestinal aktiviteye etkisini antagonize eder.
- Sodyum oksibat: Sodyum oksibat ve kodeinin aynı anda uygulanması santral sinir sistemi depresyonu ve/veya solunum depresyonu ve/veya hipotansiyon artışına neden olabilir.
- Ülser iyileştirici ilaçlar: Simetidin, artmış plazma konsantrasyonu ile sonuçlanan kodein metabolizma inhibisyonu yapabilir.
- Laboratuvar testleriyle etkileşim: Opioidler Oddi sfinkterinin konstrüksiyonu ve safra kanallarında basınç artışına sebep olması ve gastrik boşalmada gecikme nedeniyle gastrik boşalma çalışmalarını ve Tc 99m tekniğiyle yapılan hepatobiliyer görüntüleme çalışmalarını etkileyebilir.
- Trisiklik antidepressanlarla birlikte kodein kullanıldığında sedatif etki artabilir.
- Antipsikotiklerle birlikte kodein kullanıldığında sedatif ve hipotansif etki artabilir.
- Opioid antagonistleri (örn. buprenorfin, naltrekson, nalokson): Yoksunluk semptomlarını başlatabilir.
- Antihipertansif ilaçlarla birlikte kodein kullanıldığında hipotansif etki artabilir.
- Kinidin: Analjezik etkiyi azaltabilir.

#### Farmakokinetik etkileşimler

- Plazma siprofloksasin konsantrasyonu azaldığından opioidlerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- Ritonavir, kodein gibi opioid analjeziklerin plazma seviyelerini artırabilir.
- Meksiletinin absorpsiyonunda gecikme olur.
- Simetidin opioid analjeziklerin metabolizmasını inhibe ederek kodeinin plazma konsantrasyonunda artışa sebep olur.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C/D (3. trimester)

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için herhangi bir öneride bulunmayı tavsiye eden veri bulunmamaktadır; ancak yine de hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmaması önerilmektedir.

##### **Gebelik dönemi**

###### **Diklofenak sodyum**

Diklofenak sodyum için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Bu nedenle CODEFEN, gerekli olmadıkça (anne için beklenen yararları fetus için olası riskleri aşmadığı sürece) gebeliğin ilk iki trimesteri sırasında kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

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. Bu nedenle CODEFEN, gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.3).

###### **Kodein**

Kodeinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Kesinlikle gerekli ise ve ancak risk/yarar durumu dikkatle değerlendirildikten sonra hamilelerde kullanılmalıdır.

CODEFEN gerekli olmadıkça (doktor kesin olarak gerekli görmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

CODEFEN'in içeriğindeki diklofenak anne sütüne az miktarda geçmektedir. Kodein de anne sütüne geçtiğinden, bebekteki istenmeyen etkileri önlemek için laktasyon sırasında CODEFEN kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

Diğer NSAİİ gibi CODEFEN içeriğinde bulunan diklofenak kullanımı dişi doğurganlığını bozabilir. Gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmez. Gebe kalmada zorluklar yaşayan ya da infertilite açısından araştırılmakta olan kadınlarda CODEFEN'in kesilmesi düşünülebilir.

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

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

Ek olarak alkolün etkisi opioid kullanımı ile artabilir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Diklofenak sodyum

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

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

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler, diklofenak içeren tabletler ve/veya kısa ya da uzun süreli kullanımda diğer diklofenak farmasötik formları için bildirilenleri içermektedir.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok seyrek: Enjeksiyon yerinde apseler

### **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: Anjiyo ödem (yüz ödemi dahil)

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Dezoryantasyon, depresyon, uykusuzluk, kabuslar, irritabilite, psikotik bozukluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Uyku hali

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

Bilinmiyor: Konfüzyon, halüsinasyon, 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**

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

### **Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek: Hipertansiyon, vaskülit

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

Seyrek: Astım (dispne dahil)

Çok seyrek: Pnömoni

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

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

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

### **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: Bullöz 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 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**

Yaygın: Enjeksiyon yerinde reaksiyon, ağrı ve sertleşme, uygulama yerinde irritasyon

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.).

Kodein

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi, ışığa hassasiyet, sedasyon, somnolans

Bilinmiyor: Beyin omurilik sıvısı basıncı artışı, nöbet

#### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Hipotansiyon

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, kusma

Bilinmiyor: Barsak obstrüksiyonu, pankreatit

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

Yaygın: Dispne

Bilinmiyor: Solunum depresyonu

## **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, serum kreatinin düzeyinde artış, hiperkalemi

### şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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:

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

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

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

Kodein

Semptomlar: Solunum depresyonunu da içeren santral sinir sistemi depresyonu gerçekleşebilir; fakat yüksek doz veya alkol dahil diğer sedatiflerle birlikte kullanılmazsa ciddi bir durum olması muhtemel değildir. Göz bebekleri küçülebilir; bulantı ve kusma yaygındır. Hipotansiyon ve taşikardi oluşabilir ama bu farmasötik formda olması pek muhtemel değildir. Ağız kuruluğu, terleme ve ateş basması doz aşımının diğer semptomlarıdır. Yüksek doz kodein sedasyon veya heyecan yaratabilir, çocuklarda konvülsiyonlar gelişebilir.

Kodeinin aşırı dozları ile oluşan solunum depresyonuna ve komaya karşı destek tedavi yanında spesifik antagonist nalokson hidroklorür i.v, s.c veya i.m kullanılabilir. Hasta monitorize edilmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Opioidlerin opioid olmayan analjezikler ile kombinasyonları, kodein ve opioid olmayan analjezikler

ATC kodu: N02AJ09

Diklofenak sodyum

Etki mekanizması

Diklofenak sodyum, belirgin antiromatizmal, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip, nonsteroidal yapıda bir bileşiktir. 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 ve hareket halinde ortaya çıkan ağrı, sabah sertliği ve eklemlerde şişme gibi belirti ve bulguları belirgin bir şekilde ortadan kaldırır ve aynı zamanda fonksiyonda düzelme sağlar.

Travma sonrası ve postoperatif enflamatuvar durumlarda diklofenak sodyum, hem spontan ağrıyı hem de harekete bağlı ağrıyı hızla dindirir ve enflamasyona bağlı şişliği ve yarada gelişen ödemi azaltır.

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

Kodein

Kodein güçlü analjezik etkisi yanında santral sinir sistemini deprese eden opioid analjeziktir. Santral sinir sistemi opioid reseptörleri üzerine agonist etki gösterir. Ortaya çıkan farmakolojik etkiler siklik AMP gibi bazı ikinci mesajcılar üzerinden gerçekleşir. Siklik adenozin monofosfat adenilat siklaz enzimi tarafından sentezlenen ikinci bir mesajcıdır. Opioid reseptörleri bu ikinci mesajcıya G-protein aracılığı ile bağlanırlar. Opioidin reseptöre bağlanması, G-protein kompleksi üzerinde bulunan guanozin difosfatın, guanozin trifosfat ile değişimini stimüle eder. Opioid agonistleri adenilat siklazı etkin bir şekilde inhibe ederek inrtasellüler adenozin monofosfat düzeyini düşürürler. Diğer araştırmalar mü, delta ve kapa reseptörlerinin iyon kanalları ile ilişkili olduklarını ve katyonların hücre içine girişini kontrol ettiklerini ortaya koymuştur.

## Diklofenak ve Kodein

Çok merkezli, çift kör yürütülen bir çalışmada, yeni bir kombinasyon ürün olan diklofenak sodyum 50 mg + kodein fosfat 50 mg'ın 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

### Diklofenak sodyum

#### Emilim:

Uygulamadan hemen sonra absorpsiyon başlar.  $0,9 \pm 0,4$  µg/ml ( $1 \text{ µg/mL} \equiv 3 \text{ µmol/L}$ ) 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  $0,12-0,17 \text{ L/kg}$ 'dır.

Diklofenak sinovyal sıvıya geçer. Plazmada doruk konsantrasyona ulaştıktan 2 ila 4 saat sonra sinovyal sıvıda maksimum konsantrasyonlara erişir. Sinovyal sıvıdan eliminasyon yarı ömrü 3 ila 6 saattir. Doruk plazma düzeylerine eriştikten 2 saat sonra, sinovyal sıvıda etkin madde konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksek düzeye ulaşır ve 12 saat boyunca plazmadakinden daha yüksek kalır.

Emziren bir annenin sütünde düşük konsantrasyonda (100 mg/ml) diklofenak saptanmıştır. Anne sütü alan bir bebeğin midesine giren tahmini miktar  $0,03 \text{ mg/kg/gün}$  dozuna eşdeğerdir.

#### Biyotransformasyon:

Diklofenakın biyotransformasyonu, kısmen ana molekülün glukuronidasyonu, fakat temel olarak, çoğu glukuronid konjugatlarına dönüşen çeşitli fenolik metabolitlerin (3'-hidroksi-, 4'-hidroksi-,5-hidroksi, 4',5-dihidroksi- ve 3' hidroksi-4'-metoksi-diklofenak) oluştuğu, tek veya multipl hidrosilasyonu ve metoksilasyonu ile olur. Bu fenolik metabolitlerin ikisi diklofenaktan çok daha az derecede de olsa biyolojik olarak aktiftir.

#### Eliminasyon:

Diklofenakın plazmadan total sistemik klerensi  $263 \pm 56 \text{ mL/dak}$ 'dır (Ort. değer  $\pm$  SD). Plazmadaki terminal yarı ömrü 1-2 saattir. Metabolitlerin dördü (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 inaktiftir.

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Kodein

Emilim:

Kodein, ağız yolundan alınımını takiben iyi ve tam olarak emilir. 15-30 dakika sonra analjezik etkisi başlar ve bu etki 4-6 saat devam eder.

Dağılım:

Kodein, doruk plazma konsantrasyonuna 1 saat sonra ulaşır.

Biyotransformasyon:

Kodein, büyük oranda karaciğerde metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

Kodein; norkodein, serbest ve konjuge morfin olarak idrarla atılmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

CODEFEN içeriğindeki diklofenak mutad dozlarda uygulandığında, tek doz kinetiğine göre değişmemiş aktif maddenin birikmediği gösterilmiştir. Kreatinin klerensi 10 ml/dak' nın altına düştüğünde hidroksi metabolitlerin hesaplanmış kararlı durum plazma düzeyleri normal kişilerinkinden yaklaşık 4 kat daha fazladır. Bununla beraber, metabolitler safra vasıtasıyla uzaklaştırılırlar.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

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

Pediyatrik popülasyon:

Diklofenakın eşdeğer dozlarının (mg/kg vücut ağırlığı) verilmesinden sonra çocuklarda elde edilen plazma konsantrasyonları, erişkinlerde erişilene benzer.

### Geriyatrik popülasyon:

Diklofenakın emilimi, metabolizması veya atılımında yaşa bağlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

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

#### Diklofenak sodyum

Diklofenak ile yapılan akut ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları ve genotoksisite, mutajenite ve karsinojenite çalışmalarından elde edilen prelinik veriler önerilen terapötik dozlarda insanlara özel herhangi bir zararın olmadığını göstermiştir. Standart prelinik hayvan çalışmalarında diklofenak'ın fare, sıçan ya da tavşanlarda teratojenik bir potansiyele sahip olduğunu gösteren bir kanıt saptanmamıştır.

Diklofenak, ebeveyn sıçanlarda doğurganlık üzerinde etki göstermemiştir. Maternal toksik dozlarda minimal fetal etkileri dışında ceninin de prenatal, perinatal ve postnatal gelişimini etkilememiştir.

NSAİİ verilmesi (diklofenak dahil), tavşanlarda ovulasyonu ve sıçanlarda implantasyon ve plasantasyonu inhibe etmiş, hamile sıçanlarda duktus arteriyosusun erken kapanmasına sebep olmuştur. Sıçanlarda diklofenak maternal toksik dozları distosi, uzamış gestasyon, fetal sağ kalımda düşüş ve intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili olmuştur. Diklofenakın hem üreme parametreleri ve doğum hem de rahim içi duktus arteriyosus daralması üzerindeki zayıf etkileri prostoglandin sentez inhibitörleri sınıfının farmakolojik sonuçlarıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

#### Kodein

LD<sub>50</sub> (oral) sıçan 427 mg/kg

LD<sub>50</sub> (intravenöz) sıçan 75 mg/kg

LD<sub>50</sub> (subkutan) sıçan 229 mg/kg

#### Kodein fosfat

LD<sub>50</sub> (oral) sıçan 266 mg/kg

LD<sub>50</sub> (intravenöz) sıçan 54 mg/kg

LD<sub>50</sub> (subkutan) sıçan 365 mg/kg

LD<sub>50</sub> (intramusküler) sıçan 208 mg/kg

## **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 (inek sütü kaynaklı)  
Sodyum siklamat  
Povidon  
Propilen glikol  
Sorbitol (E 420)  
Kiraz aroması

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

## **6.3. Raf mr**

24 ay

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

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

## **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

20 ve 30 efervesan tablet, strip ambalaj içerisinde ambalajlanmıştır.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.ř.  
Esenler/İSTANBUL  
Tel: 0 850 201 23 23  
Faks: 0 212 481 61 11  
e-mail: bilgi@neutec.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'N YENİLENME TARİHİ**