

Gastro - resistant Diclofenac Tablets BP 50 mg

**Dollex<sup>®</sup> - 50**  
Tablets for Oral use

Prolonged release Diclofenac Sodium Tablets BP 75 mg

**Dollex<sup>®</sup> - SR 75**  
Tablets for Oral use

Diclofenac Sodium Injection 75 mg/ml

**DOLEX** IM/IV Infusion

#### DOLEX-50 TABLETS

Gastro resistant Diclofenac Tablets BP 50 mg

#### COMPOSITION:

Each Enteric coated tablet contains:

Diclofenac Sodium BP .... 50 mg

Excipients ..... q.s.

Colour: Approved colour used

Excipient with known effects: Lactose

#### DOLEX SR - 75 TABLETS

Prolonged release Diclofenac Sodium Tablets BP 75 mg

#### COMPOSITION:

Each film coated Prolonged release tablet contains:

Diclofenac Sodium BP ..... 75 mg

Excipients ..... q.s.

Colour: Approved colour used

Excipients with known effect: Sucrose, Cetyl alcohol

**PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM:** Tablet

**ROUTE OF ADMINISTRATION:** Oral

#### DOLEX IM/IV Infusion

Diclofenac Sodium Injection 75 mg/ml

#### COMPOSITION:

Each ml contains:

Diclofenac Sodium BP .....75 mg

Benzyl Alcohol BP ..... 4% v/v

Water for Injections BP .....q.s.

Excipient with known effect : Benzyl alcohol, Propylene Glycol.

**PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM:** Injectable solution

**ROUTE OF ADMINISTRATION:** IV/IM

**CATEGORY:** Anti-inflammatory, analgesic drug.

#### DOSAGE & ADMINISTRATION:

##### DOLEX -50 /DOLEX-SR 75 TABLET

Rheumatoid arthritis: 150 to 200 mg/day in two to four divided doses.

Osteoarthritis: 100 to 150 mg/day in two to three divided doses.

Ankylosing spondylitis: 100 to 125 mg/day in four or five divided doses

Or as directed by the physician.

#### DOLEX INJECTION:

As a general recommendation, the dose should be individually adjusted and the lowest effective dose given for the shortest possible duration. For adults the dosage is generally 1 diclofenac injection of 75 mg daily injected intramuscularly (intra deltoid or deep intragluteal injection into the upper outer quadrant) twice daily, for a maximum of 2 days. By intravenous infusion (in hospital settings) continuous or intermittent in glucose 5% or sodium chloride 0.9% - dilute 75 mg diclofenac with 100-500 ml infusion fluid; 75 mg given over 30-120 minutes repeated if necessary, after 4-6

hours for maximum 2 days. I.V. infusion is given in prevention of post-operative pain, initially after surgery 25- 50 mg over 15-60 minutes then 5 mg per hour for maximum 2 days. The injection should not be used if it contains visible suspended particles.

#### MECHANISM OF ACTION:

Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics (NSAIAs) inhibit the activity of the enzyme cyclo-oxygenase, resulting in decreased formation of precursors of prostaglandins and thromboxane’s from arachidonic acid. Although the resultant decrease in prostaglandin synthesis and activity in various tissues may be responsible for many of the therapeutic (and adverse) effects of NSAIAs, other actions may also contribute significantly to the therapeutic effects of these medications.

#### PHARMACOKINETIC: DOLEX 50 TABLETS

##### Absorption

Absorption is complete but onset is delayed until passage through the stomach, which may be affected by food which delays stomach emptying. The mean peak plasma diclofenac concentration reached at about 2 hours (50mg dose produces 1511± 466 ng/ml).

##### Bioavailability:

About half of the administered diclofenac is metabolised during its first passage through the liver (“first-pass” effect), the area under the concentrations curve (AUC) following oral administration is about half that following an equivalent parenteral dose.

Pharmacokinetic behaviour does not change on repeated administration. Accumulation does not occur, provided the recommended dosage intervals are observed.

##### Distribution

The active substance is 99.7% protein bound, mainly to albumin (99.4%).

Diclofenac enters the synovial fluid, where maximum concentrations are measured 2-4 hours after the peak plasma values have been attained. The apparent half-life for elimination from the synovial fluid is 3-6 hours. Two hours after reaching the peak plasma values, concentrations of the active substance are already higher in the synovial fluid than they are in the plasma and remain higher for up to 12 hours.

Diclofenac was detected in a low concentration (100 ng/mL) in breast milk in one nursing mother. The estimated amount ingested by an infant consuming breast milk is equivalent to a 0.03 mg/kg/day dose

##### Elimination

Diclofenac is mainly eliminated via metabolism. Of the total dose, 60-70% is eliminated in the urine and 30% is eliminated in the feces. No significant enterohepatic recycling occurs. The terminal half-life of diclofenac is approximately 2 h, however the apparent half-life including all metabolites is 25.8-33h.

#### DOLEX SR-75

After ingestion of the diclofenac prolonged release tablet, the active principle is slowly released into the gastrointestinal contents. Once released from the tablet, diclofenac is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract but is subject to first-pass metabolism. Peak plasma concentrations occur about 4.5 hours after administration of the prolonged release tablets when taken with a meal. Food and antacids decrease the rate but not the extent of absorption of diclofenac. The systemic availability of diclofenac from the SR formulations is on average 82% of that achieved with the same dose of enteric-coated tablets (possibly due to release rate dependent first-pass metabolism). The active substance is 99.7% bound to plasma proteins, mainly albumin.

Diclofenac enters the synovial fluid and peak synovial fluid concentrations at steady state exceed plasma concentrations. Furthermore, elimination from the synovial fluid is slower than from plasma. Diclofenac and its metabolites cross the placenta and traces of diclofenac have been found in the milk of lactating women. The half-life for the terminal elimination phase is 3 hours. Approximately 60% of the administered dose is excreted via the kidneys in the form of metabolites and less than 1% in unchanged form. About 30% of the dose is excreted via the bile in metabolised form. In patients with impaired renal function, accumulation of diclofenac sodium has not been reported. However, half-life of diclofenac may be prolonged in patients with severe renal impairment.

administrés en 30 à 120 minutes, répétés si nécessaire, après 4 à 6 heures pendant 2 jours maximum. I.V. la perfusion est administrée en prévention de la douleur postopératoire, d’abord après la chirurgie 25 à 50 mg en 15 à 60 minutes puis 5 mg par heure pendant 2 jours maximum. L’injection ne doit pas être utilisée si elle contient des particules en suspension visibles.

#### MÉCANISME D’ACTION:

Les analgésiques anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent l’activité de l’enzyme cyclo-oxygénase, entraînant une diminution de la formation de précurseurs des prostaglandines et des thromboxanes à partir de l’acide arachidonique. Bien que la diminution résultante de la synthèse et de l’activité des prostaglandines dans divers tissus puisse être responsable de nombreux effets thérapeutiques (et indésirables) des AINS, d’autres actions peuvent également contribuer de manière significative aux effets thérapeutiques de ces médicaments.

#### PHARMACOCINÉTIQUE: COMPRIMÉS DOLEX-50

##### Absorption

L’absorption est complète mais le début est retardé jusqu’au passage dans l’estomac, qui peut être affecté par la nourriture qui retarde la vidange de l’estomac. La concentration plasmatique maximale moyenne de diclofenac atteint à environ 2 heures (une dose de 50 mg produit 1511 ± 466 ng / ml).

##### Biodisponibilité:

Environ la moitié du diclofenac administré est métabolisée lors de son premier passage dans le foie (effet de «premier passage»), l’aire sous la courbe des concentrations (ASC) après administration orale est environ la moitié de celle suivant une dose parentérale équivalente.

Le comportement pharmacocinétique ne change pas en cas d’administration répétée. L’accumulation ne se produit pas, à condition que les intervalles de dosage recommandés soient respectés.

##### Distribution

La substance active est liée à 99,7% aux protéines, principalement à l’albumine (99,4%).

Le diclofenac pénètre dans le liquide synovial, où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après que les valeurs plasmatiques maximales ont été atteintes. La demi-vie apparente d’élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Deux heures après avoir atteint les valeurs plasmatiques maximales, les concentrations de la substance active sont déjà plus élevées dans le liquide synovial qu’elles ne le sont dans le plasma et restent plus élevées jusqu’à 12 heures.

Le diclofenac a été détecté à une faible concentration (100 ng / mL) dans le lait maternel chez une mère allaitante. La quantité estimée ingérée par un nourrisson consommant du lait maternel équivaut à une dose de 0,03 mg / kg / jour

##### Élimination

Le diclofenac est principalement éliminé par métabolisme. De la dose totale, 60 à 70% sont éliminés dans les urines et 30% sont éliminés dans les selles. Aucun recyclage enterohépatique significatif ne se produit. La demi-vie terminale du diclofenac est d’environ 2 h, mais la demi-vie apparente, y compris tous les métabolites, est de 25,8 à 33h.

#### DOLEX SR-75

Après l’ingestion du comprimé de diclofenac à libération prolongée, le principe actif est lentement libéré dans le contenu gastro-intestinal. Une fois libéré du comprimé, le diclofenac est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal mais est soumis au métabolisme de premier passage. Les concentrations plasmatiques maximales surviennent environ 4,5 heures après l’administration des comprimés à libération prolongée lorsqu’ils sont pris avec un repas. Les aliments et les antiacides diminuent le taux mais pas le degré d’absorption du diclofenac. La disponibilité systémique du diclofenac à partir des formulations SR est en moyenne de 82% de celle obtenue avec la même dose de comprimés entérosolubles (probablement en raison du métabolisme de premier passage dépendant de la vitesse de libération). La substance active est liée à 99,7% aux protéines plasmatiques, principalement à l’albumine.

Le diclofenac pénètre dans le liquide synovial et les concentrations maximales de liquide synovial à l’état d’équilibre dépassent les concentrations plasmatiques. De plus, l’élimination du liquide synovial est plus lente que celle du plasma. Le diclofenac et ses métabolites traversent le placenta et des traces de diclofenac ont été trouvées dans le lait de femmes allaitantes. La demi-vie de la phase d’élimination terminale est de 3 heures. Environ 60% de la dose

#### DOLEX INJECTION:

##### Absorption

##### Intramusculaire injection

Après administration de DOLEX 75 mg/ml Solution for Injection by the i.m. route, absorption is rapid and the mean peak plasma concentration of 2.603 ± 0.959 µg/ml (2.5 ug/ml equals approximately 8 µmol/L) is reached after 34 minutes. The area under the concentration curve AUC<sub>0-∞</sub> is 250.07 ± 46.89 µg/ml.min.

##### Subcutaneous injection

Après administration de DOLEX 75 mg/ml Solution for Injection by the s.c. route, absorption is rapid and the mean peak plasma concentrations of 2.138 ± 0.646 µg/ml (2.5 µg/ml equals approximately 8 µmol/l) is reached in 40 minutes. The AUC<sub>0-∞</sub> is 261.94 ± 53.29 µg/ml.min

##### Intravenous bolus injection

Après administration de DOLEX 75mg/mL Solution for Injection by intravenous bolus, absorption sets in immediately, and mean peak plasma concentration of about 16.505 ± 2.829 µg/mL are reached in 3 minutes.

##### Distribution

The active substance is 99.7% protein bound, mainly to albumin (99.4%).

Diclofenac enters the synovial fluid, where maximum concentrations are measured 2-4 hours after the peak plasma values have been attained. The apparent half-life for elimination from the synovial fluid is 3-6 hours. Two hours after reaching the peak plasma values, concentrations of the active substance are already higher in the synovial fluid than they are in the plasma and remain higher for up to 12 hours.

##### Biotransformation

Biotransformation of diclofenac takes place partly by glucuronidation of the intact molecule, but mainly by single and multiple hydroxylation and methoxylation, resulting in several phenolic metabolites, most of which are converted to glucuronide conjugates. Two phenolic metabolites are biologically active, but to a much lesser extent than diclofenac.

##### Elimination

Total systemic clearance of diclofenac in plasma is 263 ± 56 mL/min (mean value ± SD). The terminal half-life in plasma is 1-2 hours. Four of the metabolites, including the two active ones, also have short plasma half-lives of 1-3 hours. About 60% of the administered dose is excreted in the urine in the form of the glucuronide conjugate of the intact molecule and as metabolites, most of which are also converted to glucuronide conjugates. Less than 1% is excreted as unchanged substance. The rest of the dose is eliminated as metabolites through the bile in the faeces.

#### INDICATIONS:

Indicated in Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis, low back pain, Ankylosing spondylitis, gout, Dysmenorrhea, Acute musculoskeletal disorders, periarthritis (frozen shoulders) tendinitis, tenosynovitis, bursitis, sprains and dislocation.

#### CONTRA-INDICATIONS:

Contraindicated in patients with Blood dyscrasias, Bone marrow depression, active or recurrent peptic ulcers, hypersensitivity, Hepatic and Renal function impairment. Also contraindicated in patients in whom attacks of asthma are precipitated by aspirin or other NSAIDS.

#### PRECAUTIONS:

Diclofenac sodium should be used with caution in patients with aspirin/anti-inflammatory induced allergy, asthma, bleeding disorders, cardiovascular disease and those receiving coumarin anticoagulants.

#### DRUG INTERACTIONS:

- Increases the risk of methotrexate toxicity and lithium toxicity.
- NSAID's blunt the effect of antihypertensives.
- Increased risk of intestinal ulceration and Bleeding with anticoagulants.
- Antagonises effects of frusemide & thiazides.

#### ADVERSE REACTIONS / SIDE EFFECTS:

Epigastric pain, nausea, diarrhoea, tiredness, insomnia, skin rash, itching, retention of fluid.

#### PREGNANCY

Inhibition of prostaglandin synthesis may adversely affect the pregnancy and/or the embryo/foetal development. Data from epidemiological studies suggest an increased risk of miscarriage and or cardiac malformation and

administrée est excrétée par les reins sous forme de métabolites et moins de 1% sous forme inchangée. Environ 30% de la dose est excrétée par la bile sous forme métabolisée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, aucune accumulation de diclofenac sodique n’a été rapportée. Cependant, la demi-vie du diclofenac peut être prolongée chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère.

#### INJECTION DOLEX:

##### Absorption

##### Injection intramusculaire

Après administration de DOLEX 75 mg / ml solution injectable par voie i.m. voie, l’absorption est rapide et la concentration plasmatique maximale moyenne de 2.603 ± 0.959 µg / ml (2.5 µg / ml équivaut à environ 8 µmol / L) est atteinte après 34 minutes. L’aire sous la courbe de concentration AUCo-t est de 250,07 ± 46,89 µg / ml .min.

##### Injection sous-cutanée

Après administration de DOLEX 75 mg / ml solution injectable par voie s.c. voie, l’absorption est rapide et les concentrations plasmatiques maximales moyennes de 2,138 ± 0,646 µg / ml (2,5 µg / ml équivalent à environ 8 µmol / l) sont atteintes en 40 minutes. L’AUCo-test de 261,94 ± 53,29 µg / ml .min

##### Injection de bolus intraveineux

Après administration de DOLEX 75 mg / mL solution injectable en bolus intraveineux, l’absorption s’installe immédiatement et la concentration plasmatique maximale moyenne d’environ 16,505 ± 2,829 µg / mL est atteinte en 3 minutes.

##### Distribution

La substance active est liée à 99,7% aux protéines, principalement à l’albumine (99,4%).

Le diclofenac pénètre dans le liquide synovial, où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après que les valeurs plasmatiques maximales ont été atteintes. La demi-vie apparente d’élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Deux heures après avoir atteint les valeurs plasmatiques maximales, les concentrations de la substance active sont déjà plus élevées dans le liquide synovial qu’elles ne le sont dans le plasma et restent plus élevées jusqu’à 12 heures.

##### Biotransformation

La biotransformation du diclofenac a lieu en partie par glucuronidation de la molécule intacte, mais principalement par hydroxylation et méthyoxylation uniques et multiples, aboutissant à plusieurs métabolites phénoliques, dont la plupart sont convertis en glucuroconjugués. Deux métabolites phénoliques sont biologiquement actifs, mais dans une bien moindre mesure que le diclofenac.

##### Élimination

La clairance systémique totale du diclofenac dans le plasma est de 263 ± 56 mL / min (valeur moyenne ± ET). La demi-vie terminale plasmatique est de 1 à 2 heures. Quatre des métabolites, dont les deux actifs, ont également des demi-vies plasmatiques courtes de 1 à 3 heures.

Environ 60% de la dose administrée sont excrétés dans l’urine sous forme de conjugué glucuroconjugué de la molécule intacte et sous forme de métabolites, dont la plupart sont également convertis en conjugués glucuroconjugués. Moins de 1% est excrété sous forme inchangée. Le reste de la dose est éliminé sous forme de métabolites par la bile dans les selles.

#### INDICATIONS:

Indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, l’arthrose, la lombalgie, la spondylarthrite ankylosante, la goutte, la dysménorrhée, les troubles musculo-squelettiques aigus, la périarthrite (épaules gelées), la tendinite, la ténoynovite, la bursite, les entorses et la luxation.

#### CONTRE-INDICATIONS :

Contre-indiqué chez les patients souffrant de dyscrasies sanguines, de dépression médulaire, d’ulcères gastro-duodénaux actifs ou récurrents, d’hypersensibilité, d’insuffisance hépatique et rénale. Également contre-indiqué chez les patients chez qui les crises d’asthme sont précipiées par l’aspirine ou d’autres AINS.

#### PRECAUTIONS:

Le diclofenac sodique doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une allergie induite par l’aspirine / anti-inflammatoire, l’asthme, des troubles de la coagulation, une maladie cardiovasculaire et ceux recevant des anticoagulants coumariniques.

gastroschisis after use of a prostaglandin synthesis inhibitor in early pregnancy. The absolute risk for cardiovascular malformation was increased from less than 1% up to approximately 1.5%.

During the third trimester of pregnancy, all prostaglandin synthesis inhibitors may expose the foetus to:

- cardiopulmonary toxicity (with premature closure of the ductus arteriosus and pulmonary hypertension)

- renal dysfunction, which may progress to renal failure with oligo-hydroamniosis

The mother and the neonate, at the end of the pregnancy, to:

- possible prolongation of bleeding time, an anti-aggregating effect which may occur even at very low doses

- inhibition of uterine contractions resulting in delayed or prolonged labour

Consequently, Dollex is contra-indicated during the third trimester of pregnancy.

#### LACTATION

Like other NSAIDs, diclofenac passes into breast milk in small amounts. Therefore, diclofenac should not be administered during breast feeding in order to avoid undesirable effects in the infant.

#### FEMALE FERTILITY

As with other NSAIDs, the use of diclofenac may impair female fertility and is not recommended in women attempting to conceive.

#### OVERDOSAGE:

Diclofenac sodium is a prescription medicine used to relieve pain and swelling. It is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). Diclofenac sodium overdose occurs when someone takes more than the normal or recommended amount of this medicine. This can be by accident or on purpose.

##### Symptoms:

Prolonged use of Diclofenac sodium leads to epigastric pain, nausea, diarrhoea, tiredness, insomnia, skin rash, itching, retention of fluid.

##### Treatment:

Emptying the stomach via induction of emesis (in alert patients only) or gastric lavage. Syrup of ipecac (not recommended for induction of emesis).

Administering activated charcoal. Administering antacids or other urinary alkalisers may increase diflunisal or sulindac excretion. Antacid may also relieve adverse gastrointestinal effects. Induction diuresis may be helpful.

#### STORAGE INSTRUCTIONS:

Store below 30°C.

Protect from light & moisture.

Keep out of reach of children.

**LAST REVISION DATE: 09/2022**

#### GENERIC HEALTHCARE PVT. LTD.

29A, Shivaji Nagar, Pune-411005.

INDIA

export@ghpl.co

® Trade mark

16/0680

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES:

- Augmente le risque de toxicité du méthotrexate et de toxicité du lithium.

- Les AINS atténuent l’effet des antihypertenseurs.
- Risque accru d’ulcération intestinale et de saignement avec les anticoagulants.
- Antagonise les effets du frusémide et des thiazides.

#### EFFETS INDÉSIRABLES / EFFETS SECONDAIRES:

Douleur épigastrique, nausées, diarrhée, fatigue, insomnie, éruption cutanée, démangeaisons, rétention de liquide.

#### GROSSESSE

L’inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et / ou au développement embryonnaire / foetal. Les données d’études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche et / ou de malformation cardiaque et de gastroschisis après l’utilisation d’un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1% à environ 1,5%.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à:

- oxiciété cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)

- dysfonctionnement rénal, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligo-hydroamniose

La mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à:

- allongement possible du temps de saignement, effet antiagrégant pouvant survenir même à de très faibles doses

- inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé

Par conséquent, Dollex est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse.

#### LACTATION

Comme les autres AINS, le diclofenac passe dans le lait maternel en petites quantités. Par conséquent, le diclofenac ne doit pas être administré pendant l’allaitement afin d’éviter des effets indésirables chez le nourrisson.

#### FERTILITÉ FÉMININE

Comme avec les autres AINS, l’utilisation du diclofenac peut altérer la fertilité féminine et n’est pas recommandée chez les femmes qui tentent de concevoir.

#### SURDOSAGE:

Le diclofenac sodique est un médicament sur ordonnance utilisé pour soulager la douleur et l’enflure. C’est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Une surdose de diclofenac sodique survient lorsque quelqu’un prend plus que la quantité normale ou recommandée de ce médicament. Cela peut être accidentel ou intentionnel.

##### Symptômes:

L’utilisation prolongée de diclofenac sodique entraîne des douleurs épigastriques, des nausées, de la diarrhée, de la fatigue, de l’insomnie, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une rétention de liquide.