

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RASTEL PLUS EFERVESAN TABLET 25 mg/8 mg

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir efervesan tablet 25 mg deksketopropene eşdeğer 36.9. mg deksketopropfen trometamol ve 8 mg tiyokolşikosid içerir.

Yardımcı maddeler

Sodyum dihidrojen sitrat (susuz)	1600 mg
Sodyum hidrojen karbonat	600 mg
Sodyum karbonat (susuz)	300 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Açık sarı renkli, yuvarlak tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RASTEL PLUS osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, akut spinal patolojideki ağrılı kas spazmlarının ek tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrıda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen ve günlük maksimum doz, her 12 saatte bir (günde 2 kez) bir efervesan tablet (25/8 mg) yani bir günde en fazla 2 efervesan (50/16 mg deksketopropfen/tiyokolşikosid/gün) tablettir.

Önerilen tedavi süresi 5-7 gündür, toplam tedavi süresi ardışık 7 gün ile sınırlıdır. Önerilen dozların aşılmasından veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.

Uygulama şekli

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Efervesan tabletler tok karnına bir bardak suda (150 mL) eritilerek alınmalıdır.

Ağız yolu ile uygulamayı takiben diyare ortaya çıkarsa tedaviye son verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Deksketoprofen

Hafif derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) başlangıç dozu 50 mg günlük toplam doza indirilmelidir. Deksketoprofen orta ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 50 ml/dak) kullanılmamalıdır.

Hafif veya orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar tedaviye düşük dozlarda (50 mg toplam günlük doz) başlamalı ve yakından izlenmelidir. Deksketoprofen şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosidin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

RASTEL PLUS'ın çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. 18 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

Deksketoprofen

Yaşlı hastalarda deksetoprofen tedavisine dozaj aralığının en düşüğünden (50 mg toplam günlük doz) başlanması önerilmektedir. İyi tolerans gösterdikleri doğrulandıktan sonra dozaj genel popülasyon için önerilen miktarlara yükseltilebilir.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Non-steroidal antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) içeren ilaçlar ile tedavi sırasında Gastrointestinal Sistem (GİS)'de oluşabilecek kanamalar açısından hastaların düzenli olarak izlenmesi gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

RASTEL PLUS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Deksetopropene, tiyokolşikoside, diğer NSAİİ'lere veya RASTEL PLUS'ın içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Gevşek paralizde, adale hipotonisinde,
- Kanama problemleri olan ve antikoagülan ilaç kullanan hastalarda,
- Gastrointestinal kanama veya diğer aktif kanamaları veya kanama bozukluğu olan hastalarda,
- Diğer non-steroidal antiinflatuvar ilaç (NSAİİ)'lar gibi, RASTEL PLUS da asetilsalisilik asit veya diğer prostaglandin sentetaz enzimini inhibe eden NSAİİ kullanımı ile astım krizleri, ürtikerleri ve akut nezleleri alevlenen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lerin kullanımı ile şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar oluştuğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Anafilaktoid reaksiyonlar ve Önceden var olan astım).
- Aktif veya şüpheli peptik ülseri/kanaması olan hastalarda veya tekrarlayan peptik ülser/kanama (kanıtlanmış ülserleşme veya kanamanın iki veya daha fazla farklı epizodu) veya kronik dispepsi öyküsü olan hastalarda,
- Bir önceki NSAİİ tedavisi ile ilgili olarak gastrointestinal kanama veya delinme öyküsü olan hastalarda,
- Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda,
- Bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda,
- Şiddetli kalp yetersizliği olan hastalarda,

- Orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda,
- Koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Tüm gebelik ve laktasyon süresince,
- Çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deksketoprofen

Uyarılar

Çocuklarda ve adolesanlarda deksketoprofenin kullanım güvenilirliği tespit edilmemiştir.

Alerjik durum hikayesi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

RASTEL PLUS'ın, seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile eş zamanlı olarak kullanımından kaçınılmalıdır.

Semptomları kontrol etmekte gerekli olan en kısa süre için etkili olan en düşük dozu kullanılarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir (bkz. Bölüm 4.2. ve aşağıda bulunan gastrointestinal ve kardiovasküler riskler).

Gastrointestinal (Gİ) etkiler-Gİ ülserasyon, kanama veya perforasyon riski

Deksketoprofen dahil NSAİİ'ler, mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi ölümcül olabilen ciddi Gİ advers etkilere neden olabilir. Bu ciddi advers etkiler NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda uyarıcı bir belirti ile veya belirti olmadan, tedavi sırasında herhangi bir zamanda yaşanabilir. Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay geliştiren her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, büyük kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2 ila %4'ü arasında meydana geldiği görülmektedir. Bu eğilimlerin zaman içinde sürmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay geliştirme olasılığını arttırmaktadır. Ne var ki, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama geliştirme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. Ülser hikayesine ek olarak yapılan çalışmalarda, Gİ kanama riskini arttıracak aşağıdakiler gibi birlikte uygulanan bir çok tedavi ve komorbiditeye yol açabilecek bir çok durum tanımlanmıştır: oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla (varfarin) veya antitrombosit ajanlarla (aspirin) tedavi, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması. Fatal Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalar tarafından bildirilmiştir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi uygulanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİİ dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve doktorlar NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenilirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı ve ek bir tedaviye başlanmalıdır. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Uyarıcı semptomlar veya ciddi Gİ olay öyküsü olsun veya olmasın, tedavinin herhangi bir aşamasında, ölümcül olabilen Gİ kanama, ülserasyon veya perforasyon, tüm NSAİİ'ler ile bildirilmiştir. RASTEL PLUS alan hastalarda Gİ kanama ya da ülserasyon ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir.

Özellikle kanama ya da delinme ile komplike olmuş (bkz. Bölüm 4.3) ülser geçmişi olan hastalarda ve yaşlılarda, NSAİİ dozu arttıkça gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon riski de artar.

Yaşlılar

Yaşlılarda, NSAİİ'lerin, özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi advers reaksiyonlarının sıklığında bir artış görülmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalar mümkün olan en düşük dozda tedaviye başlamalıdır.

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi deksketoprofen trometamol tedavisine başlamadan önce tamamen iyileşme olduğundan emin olmak için herhangi bir özofajit, gastrit ve/veya peptik ülser geçmişi araştırılmalıdır. Gastrointestinal semptomlar veya gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar sindirim bozuklukları, özellikle de gastrointestinal kanama açısından izlenmelidir.

NSAİİ'ler, gastrointestinal hastalık öyküsü (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) olan hastalara, hastalıklarının şiddetini arttırabileceğinden (bkz. Bölüm 4.8, istenmeyen etkiler) dikkatli bir şekilde verilmelidir.

Koruyucu ajanlar ile birlikte tedavi (ör. misoprostol veya proton pompası inhibitörü) bu hastalarda ve aynı zamanda eşzamanlı düşük doz asetilsalisilik asit kullanımını gerektiren veya gastrointestinal riski arttırması muhtemel diğer ilaçların kullanımını gerektiren hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (aşağıya ve bölüm 4.5'e bakın).

Gastrointestinal toksisite öyküsü olan hastalar, özellikle de yaşlılar, normal olmayan abdominal semptomları (özellikle gastrointestinal kanamayı) özellikle tedavinin başlangıç evresinde bildirmelidir.

Ülserasyon veya kanama riskini arttırabilecek oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit gibi antitrombosit ilaçları eşzamanlı alan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Tüm non-selektif NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla kanama zamanını uzatabilir. Bu nedenle, hemostazı etkileyen varfarin ya da diğer kumarinler veya heparinler ile tedavi uygulanan hastaların deksketoprofen trometamol kullanması önerilmez.

Renal etkiler

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi, plazma üre nitrojenini ve kreatinini arttırabilir.

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

İlerlemiş böbrek hastalıkları

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

Kardiyovasküler trombotik olaylar

Çok sayıda selektif COX-2 ve non-selektif COX 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. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta böyle olay gelişimlerine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptom ve/veya belirtileri ile bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'nin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi GI olay görülme riskini arttırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Koroner arter bypass greft (KABG) 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. Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, deksketoprofen trometamol da hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da kardiyovasküler olaylar riskinin artmasına neden olabilir. Tiazid grubu diüretikler ya da loop (kıvrım) diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedavi yanıtları bozulabilir. Deksketoprofen trometamol da dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Deksketoprofen trometamol tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem

Deksketoprofen trometamol dahil NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle, RASTEL PLUS sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hipertansiyon ve/veya hafif-orta konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak sıvı tutulumu ve ödem bildirildiği için uygun izlem ve öneriler gereklidir.

Yaşlı hastalarda böbrek, kardiyovasküler veya karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkması daha olasıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle, yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) arteriyel trombotik olayların (özellikle miyokard enfarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. Deksketoprofen trometamol için böyle bir riski hariç tutmak için veriler yetersizdir.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, tanı konmuş iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra deksketoprofen trometamol ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan hastalarda uzun süreli tedaviye başlamadan önce de aynı şekilde dikkat edilmelidir (ör. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı).

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığı ve karışık bağ dokusu hastalığı

SLE ve karışık bağ dokusu bozuklukları olan hastalarda, aseptik menenjit riskinde bir artış söz konusu olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Deksketoprofen hematopoetik bozukluklar, sistemik lupus eritematozus veya karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm diğer NSAİİ'ler gibi, bazı karaciğer parametrelerinde geçici küçük artışlara ve AST ve ALT'de anlamlı artışlara neden olabilir. Bu gibi parametrelerde ilaçla ilişkili artışlar olduğunda, tedavi sona erdirilmelidir.

Anafilaktoid reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, deksetoprofen trometamol ile de ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. RASTEL PLUS, 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. Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Önceden var olan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil yardım yapılmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler gibi deksetoprofen infeksiyöz hastalıkların semptomlarını maskeleyebilir.

Deri reaksiyonları

Deksetoprofen trometamol de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizi de içeren ve bazıları öldürücü olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ciddi olaylar uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı, cilt kaşıntısı, mukozal lezyonlar ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk meydana geldiğinde deksetoprofen trometamol kullanımı durdurulmalıdır.

Hamilelik

Gebeliğin geç dönemlerinde diğer NSAİİ'ler gibi deksetoprofen trometamol de kullanılmamalıdır, çünkü duktus arteriozusun (anne karnında açık olup doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken kapanmasına neden olabilir.

Fertilite

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, deksetoprofen trometamol kullanımı fertiliteyi etkileyebilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalmakta zorlanan veya infertilite açısından araştırılan kadınlarda, deksetoprofen trometamolün kesilmesi düşünülmelidir. Açıkça zorunlu olmadığı sürece gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde deksetoprofen trometamol kullanılmamalıdır.

Önlemler

Genel

Deksetoprofen trometamolün 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.

RASTEL PLUS'ın içeriğindeki deksetoprofen trometamolün [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarını tanıda kullanılan bu tanısal belirtilerin faydasını azaltabilir.

Hepatik etkiler

Deksketoprofen trometamol da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile 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.

Deksketoprofen trometamol ile uzun süreli tedavi sırasında, bir ihtiyat tedbiri olarak, karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerekir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse RASTEL PLUS ile tedavi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler

Deksketoprofen trometamol da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. RASTEL PLUS da dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden advers şekilde etkilenebilecek hastalar RASTEL PLUS kullanımını sırasında dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan astım

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölümle sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktivite bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara RASTEL PLUS verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Laboratuvar testleri

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer test sonuçları anormal çıkarsa ya da kötüleşirse RASTEL PLUS alımı durdurulmalıdır.

Tiyokolşikosid

Klinik öncesi çalışmalarda, tiyokolşikosidin metabolitlerinden biri (SL59.0955), insanlarda oral yolla günde iki kez 8 mg'lık dozlarda gözlenen maruziyete yakın konsantrasyonlarda anöploidiye (bölünen hücrelerde kromozom sayılarının birbirine eşit olmaması) neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3). Anöploidinin teratojenisite, embriyo fetotokisite/spontan düşük, kanser ve erkeklerde kısırlık için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bir önlem olarak ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz Bölüm 4.2).

Pazarlama sonrası deneyiminde, tiyokolşikosidle sitolitik ve kolestatik hepatit bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak NSAİİ veya parasetamol kullanan hastalarda ağır vakalar (örn. fulminan hepatit) bildirilmiştir. Hastalar karaciğer toksisitesiyle ilgili olabilecek belirtileri hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Tiyokolşikosidin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Tiyokolşikosid özellikle epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar olası bir gebeliğin potansiyel riski ve izlenmesi gereken etkili kontrasepsiyon yöntemleri hakkında özenle bilgilendirilmelidir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tiyokolşikosid tedavisi kesilmelidir.

Sodyum uyarısı

Her bir efervesan tablet 20.27 mmol (466.34 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deksketoprofen

Aşağıdaki etkileşimler genelde tüm non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) için geçerlidir:

Önerilmeyen kombinasyonlar

- İki ya da daha çok NSAİİ'nin (asetilsalisilik asit dahil) eşzamanlı kullanılmasından, advers olay riskini arttırabileceği için, kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).
- Aspirin: Deksketoprofen aspirin ile birlikte verildiğinde, serbest deksketoprofen klerensi değişirse de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, deksketoprofen ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını arttırdığından, genellikle önerilmemektedir.
- Antikoagülanlar: NSAİİ'ler, varfarin (bkz. Bölüm 4.4) gibi antikoagülanların etkilerini, deksketoprofenin yüksek plazma proteini bağlanması, trombosit fonksiyonu inhibisyonu ve gastroduodenal mukoza hasarı nedeniyle arttırabilir. Eğer bu kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir. Varfarin: Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanamalar üzerindeki etkisi sinerjistik özelliktedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi Gİ kanama geçirme riski, bu iki ilacı tek başlarına kullanan hastalara göre daha yüksektir.
- Heparinler: Hemoraji riski artar (trombosit fonksiyonu inhibisyonu ve gastroduodenal mukoza hasarına bağlı olarak). Eğer kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir.
- Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riski artışı vardır (bkz. Bölüm 4.4).
- Lityum (birçok NSAİİ'lerle tanımlanmıştır): NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibe edilmesine bağlanmaktadır. Dolayısıyla, NSAİİ'ler ve lityum eşzamanlı olarak verildiğinde hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir.
- Metotreksat, 15 mg/hafta veya daha yüksek dozlarda kullanılması: Genelde anti-inflamatuar ajanlarla metotreksatın renal klerensinin azalmasına bağlı olarak hematolojik toksisitesinde artış gözlenir. NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini arttırabileceğini gösterir. NSAİİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır.
- Hidantoinler ve sülfonamidler: Bu bileşiklerin toksik etkileri artabilir.

Dikkat gerektiren kombinasyonlar

- Diüretikler, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri: Deksketoprofen, diüretiklerin ve antihipertansif ürünlerin etkisini azaltabilir. Mevcut raporlarda, NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri

ADE-inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır. Kompromize böbrek fonksiyonlu bazı hastalarda (örneğin dehidrate hastalar ya da kompromize böbrek fonksiyonlu yaşlı hastalar) siklooksijenazı inhibe eden ajanlar ve ADE inhibitörleri ya da anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonunun genellikle geri dönüşümlü olacak şekilde daha da bozulmasına neden olabilir. Deksketoprofen ile bir diüretik'in birlikte reçetelendirildiği durumlarda, diüretikler NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini arttırabileceğinden hastaların yeterli düzeyde hidrate olduklarından emin olunmalı ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyonlar izlenmelidir.

- Furosemid: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, deksketoprofen 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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Renal etkiler) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.
- Metotraksatın 15 mg/hafta'dan daha düşük dozlarda kullanılması: Genellikle antiinflamatuvar bileşiklerle renal klerensinin azaltılmasına bağlı olarak metotreksatın hematolojik toksisitesi artar. Kombinasyonun ilk haftalarında kan sayımı haftalık olarak izlenmelidir. Renal fonksiyonların hafifçe bozulmuş olduğu durumlarda ve aynı zamanda yaşlılarda da izlem arttırılmalıdır.
- Pentoksifilin: Kanama riskini artırır. Klinik izleme arttırılmalı ve kanama zamanı daha sık kontrol edilmelidir.
- Zidovudin: NSAİİ alımına başladıktan bir hafta sonra oluşan şiddetli anemi ile retikulositler üzerindeki etkiyle kırmızı hücre toksisitesinde artma riski. NSAİİ'ler ile tedaviye başladıktan bir iki hafta sonra tam kan sayımı ve retikülosit sayısı kontrol edilmelidir.
- Sülfonilüreler: NSAİİ'ler, sülfonilüreleri plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak hipoglisemik etkilerini arttırabilirler.

Göz önünde bulundurulması gereken kombinasyonlar

- Beta blokörler: Bir NSAİİ ile tedavi, prostaglandin sentezinde inhibisyon ile antihipertansif etkilerini azaltabilir.
- Siklosporin ve takrolimus: NSAİİ'lerin renal prostaglandin sentez inhibisyonu aracılı etkileriyle nefrotoksisite artabilir. Kombinasyon tedavisi süresince renal fonksiyonlar hesaplanmalıdır.
- Trombolitikler: Kanama riskini artırır.
- Antitrombosit ajanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskini artırır (bkz. Bölüm 4.4).
- Probenesid: Deksketoprofenin plazma konsantrasyonları artabilir; bu etkileşme renal tübüler sekresyon bölgesindeki inhibitör bir mekanizmaya ve glukuronid konjugasyonuna bağlı olabilir ve deksketoprofen dozunun ayarlanmasını gerektirir.
- Kardiyak glikozidler: NSAİİ'ler kalp yetmezliğini kötüleştirebilir, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) düşürebilir ve plazma glikozit seviyelerini arttırabilir.
- Mifepriston: Prostaglandin sentez inhibitörlerinin, teorik olarak mifepristonun etkinliğini değiştirmesi riski taşıdığından, NSAİİ'ler mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.
- Kinolon antibiyotikler: Hayvan çalışmaları ile elde edilen veriler, NSAİİ'ler ile birlikte yüksek dozda kinolon alımının, konvülsiyon gelişme riskini arttırabileceğini göstermektedir.

Tiyokolşikosid

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, tiyokolşikosid, steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar, fenilbutazon, analjezikler ve nörit tedavisinde kullanılan preparatlar, anabolik steroidler, sedatifler, barbitüratlar ve süksinilkolin ile başarılı ve güvenli bir şekilde birlikte uygulanmaktadır.

Tiyokolşikosidin kas-iskelet sistemi üzerinde kas gevşetici etki gösteren diğer ilaçlarla birlikte alınması, birbirlerinin etkisini arttırabileceklerinden dolayı önerilmemektedir. Aynı sebepten ötürü, düz kaslar üzerine etkili olan bir diğer ilaçla birlikte kullanılması durumunda, istenmeyen etkilerin görülme sıklığının artması ihtimaline karşı, daha dikkatli olunmalı ve hastanın gözlemlenmesi gerekmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

RASTEL PLUS'ın çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. 18 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: X'dir.

RASTEL PLUS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Deksketoprofen

Prostaglandin sentezi inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetüs gelişimini ters yönden etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken dönemlerinde prostaglandin sentez inhibitörünün kullanımından sonra düşük ve kalp malformasyonları ve gastroşizis riskinde artış konusunda endişeleri arttırmıştır. Kardiyovasküler malformasyonlar için mutlak risk %1'den az bir orandan yaklaşık olarak %1,5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavi süresi ile birlikte arttığına inanılmaktadır. Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulamasının, implantasyon öncesi ve sonrası kayıp ve embriyo fetal ölümden artışa neden olduğu gösterilmiştir. İlave olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentez inhibitörü verilmiş hayvanlarda kardiyovasküler dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidansının artışı bildirilmiştir. Gene de, deksketoprofen trometamol ile yapılan hayvan çalışmaları reproduktif toksisite göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Tiyokolşikosid

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Deksketoprofen

Deksketoprofen gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, deksketoprofen trometamol açık bir şekilde gerekli olmadığı takdirde verilmemelidir. Eğer deksketoprofen trometamol, gebe kalmaya çalışan veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde olan bir kadın tarafından kullanılıyorsa, doz olabildiğince düşük tutulmalı ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesteri süresince, bütün prostaglandin sentez inhibitörleri fetüste aşağıdaki etkileri yapabilir

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun prematüre kapanması ve pulmoner hipertansiyon);
- Oligohidroamniyoz ile böbrek yetmezliğine neden olabilecek böbrek disfonksiyonu;

Gebeliğin sonunda anne ve yenidoğan

- Kanama zamanının uzama olasılığı, çok düşük dozlarda bile meydana gelebilecek bir antiagregan etki;
- Gecikmiş veya uzamış doğum eylemine neden olabilen uterus kontraksiyonu inhibisyonu.

Tiyokolşikosid

Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda teratojenik etkiler dahil olmak üzere üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. Sonuç olarak, RASTEL PLUS gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olup etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.).

Laktasyon dönemi

Bugüne kadar yapılan sınırlı çalışmalarda, anne sütünde çok düşük konstantrasyonlarda NSAİİ'ler görülebilmekle birlikte, deksketoprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için emzirme döneminde RASTEL PLUS kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3.).

Üreme yeteneği/Fertilite

Diğer NSAİİ'ler ile birlikte, deksketoprofen trometamol kullanımı fertiliteyi etkileyebilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalmakta zorlanan veya infertilite açısından araştırılan kadınlarda deksketoprofen trometamolün kesilmesi düşünülmelidir. Açıkça zorunlu olmadığı sürece gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde deksketoprofen trometamol kullanılmamalıdır.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda hiçbir klinik etki indüklenmeyen doz seviyelerinde-hiçbir fertilite bozulması göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitler, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite): anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilesinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm. 4.2).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RASTEL PLUS alındıktan sonra sersemlik, somnolans, baş dönmesi, halsizlik ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkiler olabilir. Etkilenilmesi halinde, hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Deksketoprofen trometamolün ve tiyokolşikosidin ayrı ayrı kullanımına bağlı olarak rapor edilen advers etkiler aşağıda listelenmiştir:

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

Deksketoprofen

Klinik araştırmalarda deksketoprofen trometamol ile en azından olası ilişkili olabileceği bildirilen istenmeyen etkilerle, deksketoprofen trometamolün pazara verilmesinden sonra bildirilmiş olan istenmeyen etkiler aşağıda, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığı olarak sınıflandırılarak verilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Larinks ödemi

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: İnsomnia, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik, somnolans

Seyrek: Parestezi, senkop

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Çok seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar

Çok seyrek: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüz kızarması

Seyrek: Hipertansiyon

Çok seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Bradipne

Çok seyrek: Bronkospazm, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı ve/veya kusma, abdominal ağrı, diyare, dispepsi

Yaygın olmayan: Gastrit, konstipasyon, ağız kuruluğu, flatulans

Seyrek: Peptik ülser, peptik ülser kanaması veya perforasyonu (bkz. Bölüm 4.4)

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek: Hepatoselüler hasar

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt döküntüleri

Seyrek: Ürtiker, akne, terlemede artma

Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) anjiyonörotik ödem, yüzde ödem, fotosensitivite reaksiyonları, kaşıntı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Poliüri, akut renal yetmezlik

Çok seyrek: Nefrit veya nefrotik sendrom

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Menstrüel bozukluklar, prostatik bozukluklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ağrı, asteni, rigor, kırgınlık

Seyrek: Periferal ödem

Araştırmalar

Seyrek: Karaciğer fonksiyon testi anormalliği

Gastrointestinal

En yaygın gözlenen advers olaylar, gastrointestinal olanlardır. Bazen ölümcül peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal kanama, özellikle yaşlılarda meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4). Bulantı, kusma, ishal, flatulans, konstipasyon, dispepsi, karın ağrısı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolit ve Crohn hastalığında şiddetlenme (bkz. Bölüm 4.4. Özel uyarılar ve kullanım önlemleri) uygulama sonrasında bildirilmiştir. Daha az sıklıkta, gastrit gözlenmiştir. Pankreatit çok nadir olarak bildirilmiştir.

NSAİİ'lerle tedavi sonrasında aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlar, (a) spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, (b) astım, şiddetli astım, bronkospazm veya dispneyi içeren solunum yolu reaktivitesi ya da (c) değişik türde döküntüler, ürtiker, purpura, yüz ödemi ve daha seyrek görülen ekfoliyatif büllöz dermatoz (epidermal nekroliz ve eritema multiforme dahil) gibi çeşitli cilt bozukluklarını içerebilir.

Ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak bildirilmiştir.

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, aşağıdaki istenmeyen etkiler görülebilir: sistemik lupus eritematozus veya karışık bağ dokusu hastalığı olanlarda özellikle daha fazla görülebilen aseptik menenjit; hematolojik reaksiyonlar (purpura, aplastik ve hemolitik anemi ve nadir olarak agranülositoz ve medüller hipoplazi).

Steven Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz dahil bülloz reaksiyonlar (çok nadir).
Fotosensivite.

Klinik çalışma ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) arteriyel trombotik olayların (özellikle miyokard enfarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. (bkz. Bölüm 4.4).

Daha nadir rapor edilen diğer advers reaksiyonlar şunlardır:

Renal

İnterstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli biçimlerde nefrotoksisite.

Karaciğer

Anormal karaciğer fonksiyonu, hepatit ve sarılık.

Nöroloji ve duyu organları

Görme bozuklukları, optik nörit, baş ağrıları, parestezi, aseptik menenjit semptomları (özellikle, sistemik lupus eritematozus, karışık bağ dokusu hastalığı gibi mevcut otoimmün bozuklukları olan hastalarda), ense sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş ya da dezoryantasyon (bkz. Bölüm 4.4), depresyon, konfüzyon, halüsinasyonlar, tinnitus, vertigo, sersemlik, kırgınlık, halsizlik ve baş dönmesi.

Hematolojik olaylar

Trombositopeni, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi.

Dermatolojik olaylar

Steven Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz dahil bülloz reaksiyonlar (çok nadir).
Fotosensivite.

Tiyokolşikosid

Klinik çalışmalarda gözlemlenen ve tiyokolşikosid alımına bağlı olan advers etkiler aşağıda listelenmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker,

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, I.M uygulamayı takiben anafilaktik şok

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Somnolans

Bilinmiyor: Vazovagal senkop (genellikle I.M. uygulamayı takip eden dakikalarda meydana gelir), geçici bilinç bulanıklığı ve eksitasyon, konvülsiyonlar

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Hepatobilier hastalık

Bilinmiyor: Sistolitik ve kolestatik hepatit (bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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

Deksketoprofen

Deksketoprofen trometamolün aşırı doz semptomları bilinmemektedir. NSAİİ'lerle ilişkili olarak şunlar gözlemlenmiştir:

a) Semptomlar

Baş ağrısı, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, gastrointestinal kanama, nadiren ishal, dezoryantasyon, eksitasyon, koma, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus, baygınlık, zaman zaman konvülsiyonlar. Belirgin zehirlenme durumlarında, akut renal yetersizlik ve karaciğer hasarı olasıdır.

b) Terapötik önlemler

Yanlışlıkla alınması veya aşırı kullanım durumunda, derhal, hastanın klinik durumuna göre semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Bir yetişkin ya da bir çocuk tarafından 5 mg/kg'dan daha fazla alındığında bir saat içinde, aktif kömür uygulanması düşünülmelidir.

Alternatif olarak, yetişkinlerde, potansiyel hayati tehlike oluşturan bir aşırı doz alımı durumunda bir saat içinde gastrik lavaj düşünülmelidir. İyi idrar çıkımı sağlanmalıdır.

Renal ve karaciğer fonksiyonu yakından izlenmelidir.

Hastalar, potansiyel toksik miktarlarda doz alımından sonra en az dört saat gözlenmelidir.

Sık ya da uzamış konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir.

Hastanın klinik durumuna göre, başka tedbirler alınması gerekebilir.

Deksketoprofen trometamol vücuttan diyalizle uzaklaştırılabilir.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosid ile tedavi edilen hastalarda aşırı dozun spesifik bir semptomu bildirilmemiştir.

Tedavi

Doz aşımı olduğunda, medikal gözlem ve semptomatik tedbirler önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.3.).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Tiyokolşikosid kombinasyonları

ATC Kodu: M03BX55

Deksketoprofen

Deksketoprofen trometamol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu, non-steroid antiinflamatuvar ilaç grubuna (M01A) dahil analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE1, PGE2, PGF2 α , ve PGD2 ve aynı zamanda prostasiklin PGI2 ve tromboksanları (TxA2 ve TxB2) oluşturan, araşidonik asitin siklik endoperoksitlere, PGG2 ve PGH2, transformasyonunun inhibisyonu söz konusudur. Ayrıca, prostaglandin sentezinin inhibisyonu, kinin gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, direkt etkiye ilaveten indirekt bir etkiye de neden olur.

Deksketoprofenin hayvan ve insanlar üzerindeki deneylerde COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin inhibitörü olduğu gösterilmiştir.

Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksketoprofen trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir. Analjezik etki başlangıcı bazı çalışmalarda uygulamadan sonra 30 dakika içinde elde edilmiştir. Analjezik etki 4-6 saat sürmektedir.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yarı-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosid türevidir.

Tiyokolşikosid, in vitro ortamda yalnızca GABA A erjik ve striknine-duyarlı glisinerjik reseptörlere bağlanır. Bir GABA A erjik reseptör antagonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABA A erjik reseptörleriyle etkileşim özellikleri, dolaşımdaki ana metaboliti olan glukuronid türeviyle kalitatif ve kantitatif olarak ortaktır (bkz. Bölüm 5.2.).

Tiyokolşikosid ve ana metabolitinin kas gevşetici özellikleri, in vivo olarak sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen çeşitli prediktif modellerle gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin spinalize sıçanlarda kas gevşetici etkisinin bulunmaması, bu bileşiğin baskın supraspinal etkisini göstermektedir.

Ayrıca, elektroensefalografik (EEG) çalışmalarda, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

Deksketoprofen

Deksketoprofen trometamolün insanlara oral uygulanmasından 30 dakika sonra (aralık 15-60 dakika) C maks 'a ulaşır. Yiyeceklerle birlikte uygulandığında, EAA (eğri altında kalan alan) değişmemekte, buna karşın deksketoprofen trometamolün C maks 'ı düşmekte ve absorpsiyon hızı gecikmektedir (artmış t maks).

Tiyokolşikosid

Oral uygulama sonrasında plazmada tiyokolşikoside rastlanmaz, yalnızca iki metabolitine rastlanır: farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955. Her iki metabolitin de maksimum plazma konsantrasyonları uygulamadan 1 saat sonra ortaya çıkar. 8 mg'lık tek bir oral tiyokolşikosid dozunun uygulanmasını takiben, SL18.0740'm Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla 60 ng/ml ve 130 ng.saate/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür: Cmaks yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15,5 ng.saate/mL (3 saate kadar)-39,7 ng.saate/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

Dağılım

Deksketoprofen

Deksketoprofen trometamolün dağılım yarılanma ömrü, 0.35 saattir. Plazma proteinlerine yüksek bağlanma (%99) gösteren diğer ilaçlarda olduğu gibi dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 L/kg'dan düşüktür. Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarında, son uygulamadan sonraki EAA'nın tek doz uygulamadan sonra elde edilenden farklı olmadığını gözlenmesi, ilaç birikiminin oluşmadığının bir göstergesidir. Deksketoprofen yağ dokularında xenobiotiklerin birikiminde yer almaz.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosid insanlarda serum proteinlerine düşük düzeyde bağlanır (%13) ve bu bağlanma terapötik tiyokolşikosid konsantrasyonuna bağımlı değildir; serum protein bağlanmasında esas olarak serum albumini rol oynamaktadır.

Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi ve sistemik klerensi yaklaşık olarak sırasıyla 43 L/saat ve 19 L/saat'tir.

Biyotransformasyon

Deksketoprofen

Deksketoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiomerin elde edilmesi, insanlarda R-(-) enantiomere dönüşüm olmadığını göstermektedir. Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarında, son uygulamadan sonraki EAA'nın tek doz uygulamadan sonra elde edilenden farklı olmadığını gözlenmesi, ilaç birikiminin oluşmadığına işaret etmektedir.

Tiyokolşikosid

Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid önce aglikon 3-demetil-tiyokolşikoside (SL59.0955) metabolize olur. Bu adımın esas olarak intestinal metabolizma aracılığıyla gerçekleşmesi, oral yolla uygulandığında dolaşımında değişmemiş tiyokolşikosid bulunmayışını açıklamaktadır.

Daha sonra SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.0740'a metabolize olur ve oral uygulama sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler.

SL59.0955, didemetil-tiyokolşikisine de demetile olur.

Eliminasyon

Deksketoprofen

Deksketoprofen trometamolün eliminasyon yarı ömrü 1.65 saattir. Deksketoprofenin başlıca eliminasyon yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atımdır.

Tiyokolşikosid

Radyolojik işaretli tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una dışkıda, %20'sine idrarda rastlanır. İdrarla veya feçesle değişmemiş halde tiyokolşikosid atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955 idrarda ve feçeste bulunur, ancak didemetil-tiyokolşikisine yalnızca feçeste rastlanır. SL18.0740 metaboliti, tiyokolşikosidin oral uygulaması sonrasında 3,2-7 saat arasında değişen bir görünüş yarılama ömrü ile elimine edilir. SL59.0955 metabolitinin ortalama yarı ömrü yaklaşık 0,8 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Deksketoprofen

Deksketoprofen trometamol, oral dozu takiben sistemik maruziyet sırasında doza bağlı bir artış ile doğrusal farmakokinetik gösterir.

Tiyokolşikosid

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Deksketoprofen

Böbrek yetmezliği

Hafif-orta şiddette böbrek bozukluğu olan gönüllülerde, 12.5 mg deksketoprofen trometamolün tek dozunun alınmasının ardından, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sadece Cmaks'da sırasıyla %22 ve %37 oranında artışlar gözlenmiştir. Genel olarak, böbrek yetersizliği olan hastalarda deksketoprofen için doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif-orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda tek ve tekrar eden dozların alımını takiben, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında farmakokinetik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Genel olarak, karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2.).

Yaşlılar

25 mg deksketoprofen trometamolün oral yolla verilmesinin ardından, genç gönüllülerle karşılaştırıldığında, yaşlı gönüllülerin EAA ve yarı ömür değerlerinde yaklaşık %50'lik bir artış görülmüştür ve tek veya tekrar eden dozlardan sonra, klerenste %40'lık bir düşüş görülmüştür; Tmaks ve Cmaks'da bir değişim meydana gelmemiştir. Tekrar eden dozları takiben plazmada önemli oranda ilaç birikimi gözlenmese de yaşlı hastalardaki böbrek yetersizliğinde, bu popülasyon için dikkatli bir doz ayarlaması gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Tiyokolşikosid

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Deksketoprofen

Preklinik veriler, güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, üreme toksisitesi ve immünofarmakolojinin klasik çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir. Fareler ve maymunlar üzerinde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında, Advers Etki Gözlemlenmemiş Düzey (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)) 3 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir. Yüksek

dozlarda gözlenen başlıca istenmeyen etki doz-bağımlı olarak gelişen gastrointestinal erozyonlar ve ülserlerdir.

Tiyokolşikosid

Akut toksisite

Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde şiddetli kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem rodentlerde hem de rodent olmayanlarda konvülsiyonlara sebep olmuştur.

Kronik toksisite

Tiyokolşikosid profili, parenteral ve oral uygulamayı takiben in vitro ve in vivo olarak değerlendirilmiştir.

Hem sıçanlarda ≤ 2 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda ≤ 2.5 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda, 6 aylık dönemlere kadar oral yoldan uygulanan tiyokolşikosid ile, primatlarda 0.5 mg/kg/güne kadar tekrarlayan dozlarda 4 hafta süreyle intramüsküler yoldan uygulanan tiyokolşikosid iyi tolere edilmiştir.

Yüksek dozlarda, oral yolla akut uygulama sonrasında tiyokolşikosid köpeklerde kusmayı, sıçanlarda diyareyi ve hem kemirgen hem de kemirgen olmayanlarda konvülziyonları indüklemiştir.

Tiyokolşikosid, tekrarlayan uygulamalarda, oral yoldan uygulandığında gastrointestinal rahatsızlıklara (enterit, kusma), intramüsküler yoldan uygulandığında ise kusmaya sebep olmuştur.

Karsinojenite

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite

Tiyokolşikosidin kendisi bakterilerde gen mutasyonuna (Ames testi), in vitro kromozom hasarına (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve in vivo kromozomal hasara (fare kemik iliğinde in vivo intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmamıştır.

Majör glukurokonjüge metaboliti SL18.0740 bakterilerde gen mutasyonuna neden olmamıştır (Ames testi); buna karşılık in vitro kromozomal hasara (insan lenfositlerinde in vitro mikronukleus testi) ve in vivo kromozomal hasara (fare kemik iliğinde in vivo intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların, çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anojenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18.0740'ın anojenik etkisi, in vitro testteki konsantrasyonlarda ve in vitro testle, tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha yüksek) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir. Aglikon metaboliti (3 demetiltiyokolşisin-SL59.0955) in vitro kromozom hasarına (insan lenfositlerinde in vitro mikronukleus testi) ve in vivo kromozomal hasara (fare kemik iliğinde in vivo intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların, çoğunlukla kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anojenik özelliklerin bir göstergesidir. SL59.0955'in anojenik etkisi, in vitro testteki konsantrasyonlarda ve in vitro testle, günde iki kez 8 mg'lık tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek maruziyetlerde gözlenmiştir.

Anojenik etki bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna neden olabilir. Anöploidi kromozom sayısının değişmesi ve heterozigotluğun kaybı ile kendini gösterir ve teratojenisite, embriyofetotoksisite/spontan düşük, üreme hücrelerini etkilediğinde erkeklerde kısırlık, vücut hücrelerini etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir.

Teratojenite

Sıçanlarda 12 mg'lık dozda tiyokolşikosid fetotoksosite (gelişme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranında bozulma) ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur. Toksik etki göstermeyen doz 3 mg/kg olmuştur. Tavşanlarda tiyokolşikosid 24 mg/kg dozdan başlayarak maternal toksisite göstermiştir. Ayrıca minör anormallikler (fazla kaburga, kemikleşmede gecikme) gözlenmiştir.

Fertilite bozuklukları

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir fertilite çalışmasında, 12 mg/kg'a, yani klinik etki oluşturmayan doz düzeylerine kadar fertilitede bir bozulma gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anojenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksosite); anojenik etkinin insanlarda erkek fertilitenin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Sodyum dihidrojen sitrat (susuz)
- Sodyum hidrojen karbonat
- Sodyum karbonat (susuz)
- Mannitol SD 200
- Sukraloz
- Limon aroması
- Makrogol (PEG 8000 mikronize)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında nemden ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 efervesan tablet, plastik tüp ve silika jel içeren kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Cad.
No: 4 34467 Maslak/Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2017/891

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.11.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

20.09.2018