

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEXAPHEN 25 mg/500 mg film kaplı tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film tablet;

Etkin madde:

Parasetamol 500 mg
25 mg deksketoprofene eşdeğer 36,9 mg deksketoprofen trometamol içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkte film kaplı, oblong, bikonveks tabletler.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Ağrının cinsine ve şiddetine göre önerilen doz günde üç defa (8 saatte bir) bir film kaplı tablettir.

Deksketoprofenin toplam günlük dozu 75 mg'ı, parasetamolün toplam günlük dozu ise 4 g'ı geçmemelidir.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Kısa sürede semptomları kontrol etmede kullanılan etkili en düşük dozla istenmeyen etkiler en aza indirilebilir. Ağız yolu ile alımı takiben diyare gerçekleşirse, dozlama uygun bir şekilde azaltılmalıdır.

DEXAPHEN kısa süreli kullanım için düşünülmeli ve tedavi semptomatik dönem ile sınırlandırılmalıdır. Hekim önerisi olmadan DEXAPHEN üç ardışık günden fazla kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

DEXAPHEN, sadece oral yoldan kullanım içindir.

Yiyeceklerle birlikte alınması ilacın absorpsiyon hızını geciktirdiği için yemeklerden en az 30 dakika önce uygulanması önerilir.

DEXAPHEN yeterli miktarda su ile birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda DEXAPHEN içeriğindeki deksketoprofenin başlangıç dozu 50 mg toplam günlük doza indirilmelidir. DEXAPHEN orta ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar tedaviye düşük dozlarda başlamalı ve yakından izlenmelidir (DEXAPHEN içeriğindeki deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg olmalı). DEXAPHEN şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda DEXAPHEN'in içeriğindeki deksketoprofenin güvenliliği ve etkililiğini belirlemeye yönelik çalışma yapılmadığından, bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

DEXAPHEN içeriğindeki deksketoprofenin yaşlı hastalarda önerilen başlangıç dozu 50 mg toplam günlük dozdur. İyi tolerans gösterdikleri doğrulandıktan sonra dozaj genel popülasyon için önerilen doza (75 mg) yükseltilebilir. DEXAPHEN içeriğindeki parasetamolün yaşlılarda kullanımı için özel doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

DEXAPHEN, aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır.

- Deksketopropene, parasetamole, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) veya DEXAPHEN'in içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık
- Diğer NSAİİ'ler gibi, DEXAPHEN de asetilsalisilik asit veya diğer prostaglandin sentetaz enzimini inhibe eden NSAİİ kullanımı ile astım krizleri, ürtikerleri ve akut nezleleri alevlenen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lere şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar oluştuğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Anafilaktoid reaksiyonlar ve Önceden var olan astım).
- Koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Aktif veya şüpheli peptik ülseri/kanaması olan veya tekrarlayan peptik ülser/kanama veya kronik dispepsi hikayesi olan hastalarda
- Geçmişteki NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak aktif gastrointestinal (GI) kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalarda
- Parasetamol içeren başka bir ilaç kullanan hastalarda
- Crohn hastalığı veya ülseratif kolit
- Glukoz 6 fosfat dehidregonaz enzim (G6PD) eksikliği
- Bronşiyal astım öyküsü
- Orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu
- Ağır kalp yetmezliği
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozuklukları
- Gebelik ve laktasyon

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deksketoprofen

Uyarılar

Çocuklarda ve adolosanlarda deksetoprofenin güvenliliği tespit edilmemiştir.

Alerjik durum hikayesi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri içeren diğer NSAİİ'lerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler-gastrointestinal ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:

Deksetoprofen dahil NSAİİ'ler mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi fatal 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 sadece 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.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, önceden ülser 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 arttıracıya yol açabilecek bir çok durum tanımlanmıştır: oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol bağımlılığı, 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 gibi durumların söz konusu olduğu hastalarda 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. Gastrointestinal hastalığı (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) hikayesi olan hastaların durumları şiddetlenebileceğinden NSAİİ'ler dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu hastalar için ve beraberinde düşük doz asetilsalisilik asit veya Gİ riski artırabilen diğer ilaçları kullanması gereken hastalar için koruyucu ajanlarla birlikte (örn. misoprostol veya proton pompası inhibitörü) kombinasyon terapisi düşünülmelidir (bkz. aşağıya ve Bölüm 4.5).

Gastrointestinal zehirlenme hikâyesi olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, tedavinin başlangıç aşamasında görülen alışıık olmadık abdominal semptomlar (özellikle Gİ kanama) rapor edilmelidir.

Deksketoprofeni oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve asetilsalisilik asit (aspirin) gibi anti-trombotik ilaçlarla birlikte kullanan hastalar ülserasyon veya kanama riskinin artabileceği konusunda önceden uyarılmalıdır. Tüm non-selektif NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve prostaglandin sentezinin inhibisyonuyla kanama zamanını uzatabilir. Bu nedenle, hemostazı etkileyen varfarin ya da diğer kumarinler veya heparinler ile tedavi edilen hastaların deksetoprofen trometamol kullanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Renal etkiler:

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 aşırı renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyona sebep olma riski en yüksek olan hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

Bütün NSAİİ'ler gibi, deksetoprofen trometamol plazma üre azotunu ve kreatinini artırabilir. Diğer prostaglandin sentez inhibitörleri gibi, glomerüler nefrit, interstisyel nefrit, renal papiller nekroz, nefrotik sendrom ve akut renal yetmezliğe yol açabilen renal sistem üzerinde istenmeyen etkilerle ilişkili olabilir.

İlerlemiş böbrek hastalıkları:

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

Diğer tüm NSAİİ'ler gibi, bazı karaciğer parametrelerinde geçici küçük artışlara ve SGOT ve SGPT'de anlamlı artışlara neden olabilir. Bu gibi parametrelerde ilaca bağlı artışlar olduğunda, tedavi sona erdirilmelidir.

Deksetoprofen hematopoetik bozukluklar, sistemik lupus eritematozus veya mikso dokusu hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler gibi deksetoprofen de infeksiyöz hastalıkları maskeleyebilir.

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

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

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlarla tedavi 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 asetilsalisilik asit kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların asetilsalisilik asit ile eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görülme riskini arttırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Koroner arter bypass greft 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).

Kontrol edilemeyen hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı tanısı konan, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra sadece deksketoprofen trometamol ile tedavi edilmelidir.

Kardiyovasküler hastalığı için risk faktörleri taşıyan (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) hastaların uzun süreli tedavisine başlanmadan önce dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

Hipertansiyon:

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

Deri reaksiyonları:

Deksketoprofen trometamol de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif 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 ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk meydana geldiğinde DEXAPHEN kullanımı durdurulmalıdır.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, deksketoprofen ile de ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. DEXAPHEN, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya asetilsalisilik asit 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 servise başvurulmalıdır.

Hamilelik:

Gebeliğin geç dönemlerinde diğer NSAİİ'ler gibi deksketoprofen 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.

Diğer NSAİİ'ler gibi deksketoprofen trometamol de dişi üreme fonksiyonuna zarar verebilir ve hamile kalmayı düşünen bayanlarda kullanımı önerilmemektedir. Hamile kalmada sorun yaşayan veya kısırlık tedavisi alanlarda deksketoprofen trometamol tedavisine ara verilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

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

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin (özellikle, yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavi) kullanımının arteriyel trombotik olguların (miyokardiyal enfarktüs veya inme gibi) riskindeki küçük artışlar ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Deksketoprofen trometamol'un bu riski taşımadığına dair yeterli veri mevcut değildir.

Önlemler:**Genel:**

Deksketoprofen 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.

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

Hepatik etkiler:

Deksketoprofen trometamol de 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. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar 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 DEXAPHEN ile tedavi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler:

Deksketoprofen trometamol de 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. DEXAPHEN de dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemogloblin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Asetilsalisilik asidin 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 DEXAPHEN kullanımını sırasında dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan astım:

Astımlı hastalarda asetilsalisilik aside duyarlı astım söz konusu olabilir. Asetilsalisilik aside duyarlı olan astımlı hastalarda asetilsalisilik asit kullanımı, ölümle sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmı ilişkilendirilmiştir. Asetilsalisilik asit duyarlılığı olan bu hastalarda asetilsalisilik asit ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktivite bildirildiğinden, asetilsalisilik asit duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara DEXAPHEN 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 (örn. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer test sonuçları anormal çıkarsa ya da kötüleşirse DEXAPHEN alımı durdurulmalıdır.

Parasetamol

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümle sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/ risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Aşağıdaki durumlarda ilacın kullanılması, yeniden değerlendirilmelidir:

- İlaç ağrı için alınıyorsa (romatizma ağrıları dahil): Erişkinlerde ağrı 10 gün içinde, çocuklarda 5 gün içinde geçmezse, hastalık ağırlaşrsa, yeni belirtiler ortaya çıkarsa veya ağrılı bölge kızarıp şişerse

- İlaç ateş için alınıyorsa: Ateş 3 günden fazla sürerse, hastalık ağırlaşrsa veya yeni belirtiler ortaya çıkarsa

- İlaç farenjit (boğaz ağrısı) için alınıyorsa: Farenjit ağrısı 2 günde geçmezse veya ateş, baş ağrısı, deri döküntüsü, bulantı ve kusma varsa

Akut yüksek dozda parasetamol alınması ciddi karaciğer toksisitesine neden olabilir. Hepatotoksisite riskinden ötürü parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.

Yetişkinlerde tek bir alım için minimum toksik doz 7,5-10 gramdır, çocuklarda ise 150 mg/kg'dır.

Eğer risk faktörleri mevcutsa bunların altındaki dozlar da hepatotoksik etki gösterebilir. Risk faktörleri şunlardır:

- Hepatik enzim (CYP2E1) indüktörleri kullanılıyorsa: Karbamazepin, fenitoin, barbitüratlar, primidon, rifampin.

- Hepatotoksik ilaçlar kullanılıyorsa: Makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler.

- Glutasyon rezervlerinin azaldığı durumlar: Malnütrisyon, starvasyon, kaşeksi, HIV enfeksiyonu, kistik fibrozis.

Laboratuvar test etkileşimleri

Parasetamol alanlarda:

- Kan şekeri: Glukoz oksidaz / peroksidaz metoduyla ölçüldüğünde olduğundan daha düşük gözlenir. Hekzokinaz / glukoz – 6 – fosfat dehidrogenaz metoduyla ölçüldüğünde olduğunun aynı gözükür.

- Serumda ürik asit: Fosfotungstad metoduyla ölçüldüğünde olduğundan yüksek gözükür.

- Bentromid testi sonuçları geçersizdir. Çünkü hem parasetamol hem bentromid bir arilamin bileşiğine metabolize olarak bulunan p-aminobenzoik asid miktarını etkiler.

- Nitrosonaftol reaktifi ile yapılan idrarda kalitatif 6-hidroksiindol asetik asit (5 HIAA) testi yalancı pozitif sonuç verir. Kantitatif test etkilenmez.

Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deksketoprofen

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Yüksek doz salisilatlar (≥ 3 g/gün) dahil diğer NSAİİ'ler: Bazı NSAİİ ile birlikte uygulanması sinerjik etkiyle Gİ ülser ve kanama riskini arttırabilir.

Antikoagülanlar: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar varfarin gibi antikoagülanların etkilerini arttırabilir deksketoprofenin yüksek oranda plazma proteinine bağlanması ve trombosit

fonksiyonun inhibisyonu gastroduodenal mukozaya zarar verebilir. Kombinasyon tedavisinden kaçınılmadığı durumlarda yakın klinik gözlemler yapılmalı ve laboratuvar değerleri izlenmelidir.

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 riskini artırır (trombosit fonksiyonu inhibisyonu ve gastroduodenal mukozaya zarar verir). Kombinasyon tedavisinden kaçınılmadığı durumlarda yakın klinik gözlemler yapılmalı ve laboratuvar değerleri izlenmelidir.

Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskini artırır (bkz. Bölüm 4.4).

Lityum (bazı NSAİİ'ler ile birlikte tanımlanan): Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar 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. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kan lityum seviyelerini artıran toksik değerlere ulaşabilir (lityumun renal atılımı azalmıştır). Bu nedenle, bu parametre deksketoprofen ile tedavinin başlangıcı, ayarlanması veya tedaviye ara verilmesi sırasında izlenmelidir.

Metotreksat (haftada 15 mg veya daha fazla kullanımı): Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini arttırabileceğini gösterir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar metotreksat ile eş zamanlı kullanılıyorsa dikkatli olunmalıdır.

Hidantoinler ve sülfonamidler: Bu maddelerin toksik etkilerini arttırabilir.

Asetilsalisilik asit: Deksketoprofen asetilsalisilik asit ile birlikte verildiğinde, serbest deksketoprofen klerensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, deksketoprofen ve asetilsalisilik asidin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını arttırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Dikkat gereken kombinasyonlar;

Diüretikler, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör agonistleri: Mevcut yayınlarda, NSAİİ'lerin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ADE-inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır. Böbrek fonksiyonları kompromize olan (örn. susuz kalan veya karaciğer fonksiyonları kompromize olan yaşlı hastalarda) bazı hastalarda siklooksijenaz ve ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistlerini inhibe eden ajanlarla birlikte kullanımı renal fonksiyonların daha çok bozulmasına neden olabilir, genelde geri dönüşümlüdür.

Bir diüretik ve deksketoprofenin birlikte reçetelendirildiği durumda hastanın yeteri miktarda su aldığından emin olmak ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyon testinin izlenmesi önemlidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel uyarılar ve önlemler).

Metotreksat (düşük dozlarda; haftada 15 mg'dan daha az kullanımı): Antiinflamatuvar ajanların renal klerensi azaltılmasıyla metotreksatın hematolojik toksisitesi artmıştır. Kombinasyonun ilk haftalarında kan sayımı haftalık yapılmalıdır. Yaşlılarda olduğu gibi, hafif renal fonksiyon yetmezliği olan hastalarda daha sık izlenmelidir.

Pentoksifilin: Kanama riskini artırır. Hasta izlenmeli ve kanama zamanı bakımından daha sık takip edilmelidir.

Zidovudin: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç alımına başlandıktan bir hafta sonra oluşan şiddetli anemi ile retikulositler üzerindeki etkiyle (Anemi ile birlikte kemik iliğinden eritrositlerin olgunlaşmamış formu olan retikulosit salınımı artmaktadır) kırmızı hücre toksisitesinde artma riski. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tedaviye başlandıktan iki hafta sonra kan değerleri takip edilmelidir.

Sülfonilüreler: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sülfonilüreleri plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak hipoglisemik etkilerini arttırabilirler.

Göz önünde bulundurulması gereken kombinasyonlar;

Beta blokerler: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu aracılığıyla görülen etkileri nedeniyle beta blokerlerin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Siklosporin ve takrolimus: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar renal prostaglandin sentez inhibisyonu ile görülen etkileri nedeniyle siklosporinin ve takrolimusun nefrotoksitesini arttırabilir. Tedavi süresince renal fonksiyonlar ölçülmelidir.

Trombolitikler: Kanama riskini artırır.

Anti-trombosit ajanlar ve seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskini artırır.

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 glikozitler: Plazma glikozit konsantrasyonunu artırabilir.

Mifepriston: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.

Kinolon antibiyotikler: Hayvan çalışmaları NSAİİ'ler ile birlikte yüksek dozda kinolon alımının, konvülsiyonların gelişme riskini arttırabileceğini göstermektedir.

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. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla 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.

Parasetamol

İlaç etkileşimleri:

- Hepatik enzim indüktörleri (karbamazepin, fenitoin, barbitüratlar, primidon, rifampisin) parasetamolün CYP 2E1 yoluyla metabolizmasını hızlandırarak klinik etkinliğini azaltır ve toksik ara ürün (NAPQI) oluşumunu hızlandırır.
- Hepatotoksik ilaç (makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler) kullananlarda parasetamolün hepatotoksisite riski fazlalaşır.
- Varfarin, kumarin ve indandion sınıfı antikoagülanlarla birlikte yüksek dozda parasetamol kullanılması antikoagülan etkiyi artırır. Bu durumda sık sık protrombin zamanı tayinleri yapılmalı, gerekiyorsa antikoagülan dozu ayarlanmalıdır. Ancak parasetamol kısa süreli olarak normal dozda kullanılıyorsa ve kronik olarak günde 2 gramdan daha az kullanılıyorsa buna gerek yoktur.
- Salisilat ve parasetamol kombinasyonlarının uzun süre kullanılması analjezik nefropati riskini artırır. Bu şekilde kullanımlarda yüksek dozda (günde 1,35 gram veya kümülatif olarak yılda 1 kg) ve uzun süre (3 yıl veya daha uzun süre) kullanıldığında analjezik nefropati, renal papilla nekrozu, terminal böbrek yetmezliği ve böbrek veya mesane kanseri riski artar. Kombinasyonun dozu, içindeki salisilat veya parasetamolün bireysel dozlarını aşmamalıdır. Olası kombinasyon dozları için;
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla parasetamolün uzun süre birlikte kullanılması advers renal etki riskini artırır. Böyle kombinasyonlar doktor denetiminde kullanılmalıdır.
- Diflunisal, parasetamolün plazma konsantrasyonlarını % 50 artırır ve hepatotoksisite riskinin artmasına neden olur.
- Probenesid parasetamolle birlikte verildiğinde parasetamolün plazma klerensi azalır, yarı ömrü uzar. Parasetamolün, glukuronid ve sülfat konjugatlarının atılımı azalır.
- Kolestiramin, parasetamolün verilmesinden sonra bir saat içinde verilirse parasetamolün absorpsiyonunu azaltır.
- Metoklopramid ve domperidon tipi gastrokinetik ilaçlar parasetamol absorpsiyonunu artırır. Ancak, birlikte kullanımdan kaçınmaya gerek yoktur.

Besinlerle etkileşim:

- Düzenli olarak zararlı olabilecek miktarda alkollü içki kullananlarda, akut toksik dozda veya kronik yüksek dozda parasetamolün hepatotoksisite riski fazlalaşır. Bu hastalar parasetamol yerine başka bir analjezik kullanmalıdır.
- Parasetamol yüksek karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar. Ancak sistemik dolaşıma giren miktar değişmez. Vejeteryenlerde parasetamol absorpsiyonu yavaşlar ve azalır.

Biyolojik etkileşimler:

- Parasetamol ağrı ve ateş gibi aşı reaksiyonlarının tedavi ve önlenmesi amacı ile kullanıldığında aşılardan immünostimülan etkisini azaltmaz. Bununla beraber DTaP (diphtheria - tetanus toxoids – acellular pertussis) aşısının reaksiyonlarını önlemede etkisizdir.

Bitkisel ürünlerle etkileşim:

- Hibiscus (bamya çiçeği)'un parasetamolün plazma konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.
- Parasetamol hepatotoksik potansiyeli olan ekinezya (Echinacea angustifolia), kava (Piper methysticum) ve salisilat içeren söğüt (Salix alba) ve çayır güzeli (Spiraea ulmaria) gibi bitkisel ürünlerle birlikte alındığında hepatotoksisite riski artabilir.

- Parasetamol antitrombosit etkileri olan ginkgo (Gingko biloba), ginseng (Panax ginseng), sarmısak (Allium sativum), yaban mersini (Vaccinium myrtillis), kasımpatı (Chrysanthemum parthenium) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.
- Parasetamol kumarin içeren sarı papatya (Anthemis nobilis), at kestanesi (Aesculus hippocastanum), çemen otu (Trigonella foenum graecum), kızıl yonca (Trifolium pratense) ve demirhindi (Tamarindus indicus) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.
- Meryem ana dikeneni (Silybum marianum): Bu bitkiden hazırlanan silimarin kompleks flavonoidlerin bir karışımıdır. Deneysel olarak sıçanlarda karaciğer glutatyon düzeyini artırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer NSAİİ'ler gibi DEXAPHEN'in etkin maddelerinden deksketoprofen trometamol de dişi üreme fonksiyonuna zarar verebilir ve hamile kalmayı düşünen bayanlarda kullanımı önerilmemektedir. Hamile kalmada sorun yaşayan veya kısırlık tedavisi alanlarda deksketoprofen trometamol tedavisine ara verilmelidir. DEXAPHEN'in doğum kontrolü üzerine etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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

DEXAPHEN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Deksketoprofen

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu hamileliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi etkileyebilir. Epidemiyoloji çalışmalarından elde edilen veriler hamileliğin erken dönemlerinde prostaglandin sentez inhibitörünü kullandıktan sonra gastroşizis ve kardiyak malformasyon ve düşük riskinde artışlar olduğunu göstermiştir. Kardiyak malformasyon riski %1'den yaklaşık %1,5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavinin süresi ile artabileceğine inanılmaktadır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar prostaglandin sentez inhibitörü kullanılmasının pre ve post-implantasyon kaybının artmasına ve embriyo-fetal ölüme neden olduğunu göstermiştir. Organojenik süreçte hayvanlara verilen prostaglandin sentez inhibitörünün kardiyovasküler dahil çeşitli malformasyonların insidansını arttırmıştır. Deksketoprofen trometamol ile yürütülen hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmemiştir.

Hamileliğin bir ve ikinci trimesterinde gerekli olmadıkça deksketoprofen trometamol verilmemelidir. Hamile kalmayı düşünenlerde veya hamileliğin bir ve ikinci trimesterinde deksketoprofen trometamol kullanılacaksa düşük dozlarda kullanılmalı ve tedavi süresi olduğunca kısa tutulmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde bütün prostaglandin sentez inhibitörleri fetusa etki edebilir;
-Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
-Oligo-hidro amnios ile birlikte renal yetmezliğe neden olan renal fonksiyon bozukluğu

Gebeliğin sonunda anne ve yeni doğan üzerine etkisi;
-Kanama zamanının uzaması, düşük dozlarda bile oluşabilecek antiagregan etki
-Uterin kasılmaların inhibisyonu sonucu doğum sancısının uzaması veya gecikmesi

Parasetamol

Anneye terapötik dozlarda verildiğinde, parasetamol en erken 30 dakika içerisinde plasentadan geçer. Fetüste, parasetamol etkin bir biçimde sülfat konjügasyonu ile metabolize olur.

Laktasyon dönemi

Deksketoprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Parasetamolün anne sütü ile atılmasına rağmen emzirenlerde kontrendike olduğuna dair veri yoktur. Ancak DEXAPHEN içeriğindeki deksetoprofenden dolayı laktasyonda kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bir etkisi bildirilmemiştir. Deksketoprofen trometamol ile yürütülen hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmemiştir.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerinde yapılmış araştırma bulunmamaktadır.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DEXAPHEN baş dönmesi ve uyuklamaya neden olabileceğinden makine veya araç kullanımı yeteneği üzerinde hafif veya orta şiddette etkiler oluşturabilir. Makine veya araç kullanırken dikkatli olunmalı veya makine veya araç kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8.İstenmeyen etkiler

DEXAPHEN içeriğindeki deksetoprofen ve parasetamolün kullanımı ile rapor edilen yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir.

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

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Çok seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafaktik şok dahil anafaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans
Seyrek: Parestezi, senkop

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görmede bulanıklık

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo
Çok seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyon
Çok seyrek: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Al basması
Seyrek: Hipertansiyon
Çok seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Bradipne
Çok seyrek: Bronkospazm, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı ve/veya kusma, karın ağrısı, diyare, dispepsi
Yaygın olmayan: Gastrit, konstipasyon, ağız kuruluğu, flatulans
Seyrek: Peptik ülser, peptik ülser hemoraji veya peptik ülser perforasyon
Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatoselüler hasar

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Raş
Seyrek: Akne, terlemede artış, ürtiker
Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendrom), anjiyonörotik ödem, yüzde ödem, fotosensitif reaksiyonlar, pruritus

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Poliüri
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, titreme, keyifsizlik

Seyrek: Periferal ödem

Araştırmalar

Seyrek: Karaciğer fonksiyon test bozukluğu

Gastrointestinal: Genel olarak en sık görülen istenmeyen etkiler Gİ rahatsızlıklardır. Özellikle yaşlılarda peptik ülser, perforasyon veya Gİ kanama, bazen ölümcül olabilir, gözlenebilmektedir. Uygulamayı takiben kusma, bulantı, diyare, flatulans, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolit alevlemesi ve Crohn hastalığı rapor edilmiştir. Daha az sıklıkla gastrit gözlenmiştir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kardiyak yetmezliği rapor edilmiştir.

Diğer NSAİİ'lerde gözlenen istenmeyen etkiler deksketoprofen ile de gözlenebilir; aseptik menenjit (lupus eritematozusu veya mikst bağ doku hastalığı olan kişilerde daha çok görülebilir); hematolojik reaksiyonlar (purpura, aplastik ve hemolitik anemi ve nadir olarak agranülositoz ve medullar hipoplazi).

Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (çok nadir) dahil büllöz reaksiyonlar.

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler arteriyel trombotik olayların (miyokardiyal enfarktüs veya kalp krizi) oluşma riskindeki küçük artışların bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) kullanımı ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel önlemler ve uyarılar).

Parasetamol

Parasetamol yaygın olarak kullanılmakta olup, önerilen dozlarda alındığında yan etkiler hafiftir ve genel olarak seyrek oluşur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni, (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens Johnson sendromu (izole bildirimler)

Bilinmiyor: Bronkospazm*, anafilaktik şok, alerji testi pozitif**, immün trombositopeni***

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuklama, parestezi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Aritmi

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Purpura

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon, kusma

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde

Yaygın: ALT üst sınırın 1,5 katı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Diürez

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yüz ödemi

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Çok seyrek: Ateş, asteni

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Yaygın olmayan: Post-tonsillectomi kanaması

Yaygın: Post-ekstraksiyon (3.azı dışı) kanaması

Parasetamol ile NSAİİ'lerin karşılaştırıldığı 2100 hastayı kapsayan ikinci bir literatür taramasında parasetamol grubunda ilacın etkisinin yetersiz olması nedeniyle tedaviyi bırakma daha sık gözlenmiştir. Parasetamol tedavisi gören her 10 hastadan biri tedaviyi yarıda kesmiş, ayrıca her 15 hastadan biri ilacın etkisini yetersiz bulduğu için tedaviyi kesmiştir. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar ile karşılaştırıldığında yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür.

Klinik laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün yan etkileri ve laboratuvar değerlerindeki değişimler plasebonunkilerden farksız bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal değerlerdeki değişimler ilacın toksik dozlarda alındığını gösterir. İlaç toksik dozlarda alınmışsa aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotrasferaz (ALT) 24 saat içinde yükselmeye başlar ve 72 saat sonra doruğa erişir. Bunlardan herhangi birinin 1000 ünitenin üstüne yükselmesi hepatotoksisite için tanımlayıcıdır. Bunların yanı sıra bilirubin ve kreatinin yükselir, glukoz düşer. Arteriyel pH'nın 7,30'un altına düşmesi, kreatininin 3,4 mg/dL'nin üstüne çıkması, protrombin zamanının 100 saniyeden fazla uzaması ve serum laktat düzeyinin 3,5 mmol/L'nin üstüne çıkması prognozun iyi olmadığını gösteren belirtilerdir. Özel gruplarda ve

durumlarda güvenilirlik içsel ve dışsal faktörler. Parasetamolün istenmeyen ve toksik etkilerine karşı cinsiyet, ırk, boy, ağırlık, vücut yapısı, yaşam şekli ve yerine bağlı duyarlılık farkları bildirilmemiştir. Bunların dışında parasetamolün toksik etkilerine karşı duyarlılığı arttıran risk faktörleri ilaç etkileşimleri bölümünde yer almaktadır (bkz. Bölüm 4.5.). 6 yaşından küçük çocuklar, parasetamolün toksik etkilerine daha az duyarlıdır. Bunda glutasyon rezervlerinin ve detoksifikasyon hızının yüksek olmasının rolü olduğu ileri sürülmüştür.

*Bronkospazm: Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülür.

**Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erupsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15,5' inde pozitifdir.

***İmmün trombositopeni: Parasetamol ve parasetamol sülfat varlığında antikorlar trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptörlerine bağlanır. Parasetamol tedavisinin kesilmesi parasetamolün plasebo ve NSAİİ'ler ile karşılaştırıldığı 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında yan etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir.

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

Deksketoprofen

Deksketoprofenin yanlılıkla veya fazla alındığı durumda hastanın klinik durumuna göre hemen semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Doz aşımını izleyen semptomlar bilinmemektedir. Benzer tıbbi ürünlerin GI (kusma, anoreksi, karın ağrısı) ve nörolojik (uyuklama, baş dönmesi, dikkat kaybı, baş ağrısı) bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir.

Yetişkin veya çocuklar tarafından bir saat içinde 5 mg/kg'dan daha fazla alınırsa aktif kömür uygulanmalıdır. Deksketoprofen trometamol diyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Parasetamol

Yetişkinlerde 10 g'dan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir.

Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. ¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir.

Parasetamole bağlı fulminan karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı

doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşliğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminan karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Parasetamol ve türevleri (psikoleptikler hariç)

ATC kodu: N02BE01

Deksketoprofen trometamol

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

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE₁, PGE₂, PGF_{2a} ve PGD₂ ve aynı zamanda prostasiklin PGI₂ ve tromboksanları (TXA₂ ve TXB₂) oluşturan, araşidonik asidin siklik endoperoksitlere, PGG₂ ve PGH₂, transformasyonunun inhibisyonu ile gerçekleşir. Ayrıca, prostaglandin sentezinin inhibisyonu, kinin gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, direkt etkiye ilaveten indirekt bir etkiye de neden olur. Deksketoprofen prostaglandin sentezini merkezi ve periferik olarak inhibe etmektedir.

Deney hayvanları ve insanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda deksketoprofenin COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin bir inhibitörü olduğu ispatlanmıştır.

Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksketoprofen trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalarda analjezik etki deksketoprofen uygulandıktan sonra 30 dakika içinde başlamıştır. Analjezik etkisi 4-6 saat sürmektedir.

Parasetamol

Parasetamol analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır. Bu etkileri merkezi sinir sistemi ve periferde prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Prostoaglandinler ağrı duyusu taşıyan sinir uçlarının duyarlılığını artırır.

Parasetamol prostaglandin sentezini inhibe ederek bu sinir uçlarının duyarlılığını azaltır, ağrı eşiğini yükseltir, uyarı doğuşunu ve iletişimini inhibe eder. Antipiretik etkisi ise ön hipotalamustaki termoregölasyon merkezinin prostaglandin E2 tarafından uyarılmasını önlemesine bağlıdır. Parasetamolün antiinflamatuvar etkisi minimaldir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deksketoprofen

Emilim:

Deksketoprofen trometamolün insanlara oral uygulamasından 30 dakika sonra C_{maks} 'a ulaşılır. Besinlerle birlikte uygulandığında, EAA değişmemesine karşın deksetoprofen trometamolün C_{maks} 'ı ve emilim hızı düşer (artmış t_{maks}).

Dağılım:

Deksetoprofen trometamolün dağılım yarı ömrü, 0,35 saattir. Deksetoprofen plazma proteinlerine özellikle albumine bağlanır (%99), 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 olmadığının gözlenmesi, ilaç birikiminin oluşmadığının bir göstergesidir. Deksetoprofen yağ dokularında ksenobiotiklerin birikiminde yer almaz.

Atılım:

Deksetoprofenin başlıca eliminasyon yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılımdır. Deksetoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiomerinin elde edilmesi, insanlarda R-(-) enantiomerinin oluşmadığını göstermektedir. Deksetoprofen trometamolün eliminasyon yarı ömrü 1,65 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Deksetoprofen trometamolün tekrarlı doz uygulanmasından sonra elde edilen farmakokinetik parametreler tek doz uygulamasından sonra ilaç birikiminin olmadığını gösteren parametreler ile benzerlik göstermektedir.

Parasetamol

Emilim:

Parasetamol ağız yoluyla alındığında emilimi hızlı ve tamdır. Yüksek karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu azalır. Açlık durumunda mutlak biyoyararlılığı %62-%69 kadardır. Biyoyararlanımdaki bu düşüş nedeni verilen bir oral dozun yaklaşık %20' sinin ilk geçiş metabolizmasına uğramasıdır. Doruk plazma konsantrasyonlarına 0,5-2 saatte ulaşır. 650 mg'a kadar oral dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonları 5-20 µg/ml'dir (33,1-132,4 mmol/L). Analjezik etkisi 30 dakikada başlar, 1-3 saatte maksimuma varır ve 3-4 saat sürer.

Dağılım:

Parasetamol vücut doku ve sıvılarına yaygın biçimde dağılır. Anne sütüne geçer. Annenin 650 mg'lık tek bir doz almasından 1-2 saat sonraki sütte konsantrasyonları 10-15 µg/ml'dir (66,2- 99,3 mmol/L). Ortalama süt/plazma konsantrasyonları oranı ise 1,24' tür. Proteine bağlanma oranı düşük olup % 20-50 arasındadır. Dağılım hacmi 0,95 L/ kg dır.

Biyotransformasyon:

Verilen bir oral dozun % 90-95'i karaciğerde glukuronik asit, sulfirik asit ve sistenin ile konjugasyonla metabolize olur. % 5' inden daha azı değişmeden idrarla çıkar. Parasetamolün

az bir miktarı karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 karma fonksiyonlu oksidaz enzimleri (başlıca CYP2E1, daha az oranda CYP1A2 ve CYP3A4) tarafından N-hidroksilasyonla N-asetil-para benzokinonimine (NAPQI) dönüşür. Bu metabolit çok reaktif olup normalde glutasyon sentetaz enzimi aracılığı ile glutayonla birleşir ve bu kompleks sistein ve merkaptirik asit konjugatları şeklinde idrarla atılır. Ancak parasetamol yüksek miktarda alınırsa bu mekanizma satüre olur ve metabolit karaciğer proteinlerinin sülfidril grupları ile reaksiyona girerek hepatik nekroza neden olur.

Atılım:

Parasetamol renal yolla metabolitler şeklinde vücuttan atılır. Yarı ömrü 1-4 saat (ortalama 2,7 saat), renal klerensi 5 ml / dak. dır. Akut doz aşımında, karaciğer hastalığında, yeni doğanda, yaşlılarda bu süre uzayabilir; çocuk popülasyonda ise daha kısadır. Parasetamol hemodiyaliz ve hemoperfüzyonla kandan uzaklaştırılabilir. Hemodiyalizle 120 ml/dak, hemoperfüzyonla 200 ml/dak, peritoneal diyalizle <10 ml/dak kan parasetamolden temizlenebilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Genelde parasetamol serum konsantrasyonları ile analjezik etkisi arasında bir korelasyon yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Deksketoprofen

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta şiddette böbrek bozukluğu olan gönüllülerde, 12,5 mg deksetoprofen trometamolün tek dozunun alınmasının ardından, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sadece C_{maks}'da sırasıyla %22 ve %37 oranında artışlar gözlenmiştir.

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.

Yaşlılar:

25 mg deksetoprofen 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, klerense %40'lık bir düşüş görülmüştür

Parasetamol

Böbrek hastalıkları:

Böbrek yetmezliğinde parasetamol absorpsiyonu normaldir, terminal yarı ömrü ise uzar. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda parasetamolün glukuronid ve sülfat konjugatlarının plazma konsantrasyonları artar ve plazma yarı ömürleri uzar (glukuronid 30,6 saat, sülfat 21,8 saat, normalde 3 saat). Diyaliz hastalarında bu metabolitlerin konsantrasyonları daha da yüksektir. Sistein ve merkaptirik konjugatlarının konsantrasyonları ise son derece düşüktür. Parasetamol metabolitlerinin idrardaki oranları orta derecede renal yetmezliği olanlar hastalar ve sağlıklı bireylerde aynıdır.

Karaciğer hastalıkları:

Karaciğer hastalıklarında parasetamolün yarı ömrü sağlıklı bireylerdekine göre daha uzundur. Alkole bağlı olmayan kronik selim karaciğer hastalığında parasetamol biyoyararlanımı değişmez. Ayrıca terapötik dozlarda verilen parasetamol hastalığın klinik belirtilerini ve

laboratuvar parametrelerini ağırlaştırılmaz. Parasetamol aktif karaciğer hastalığında, karaciğer yetmezliğinde ve kronik alkolizmde kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Parasetamolün eliminasyon yarı ömrü çocuklarda daha kısadır, yeni doğmuşlarda ise daha uzundur. Prematürelerde, yeni doğmuşlarda ve 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjugasyonu başlıca metabolik yoldur. 3-9 yaşları arasındaki çocuklarda idrarda oksidatif metabolizma ürünlerine (NAPQI) rastlanmaz.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda parasetamolün absorpsiyonu ve dağılım hacmi değişmez; yarı ömrü ve klerensi azalabilir. Ancak bu değişimler doz ayarlamasını gerektirecek ölçüde değildir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deksketoprofen

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesi ve immunofarmakoloji çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Fareler ve maymunlarda yürütülen kronik toksite çalışmaları 3 mg/kg/gün dozun yan etki oluşturma sınırında olmadığını göstermiştir. Deksketoprofenin başlıca yan etkisi yüksek dozda görülen Gİ erozyonlar ve doza bağlı olarak oluşan ülserlerdir.

Parasetamol

Deney hayvanlarında yapılan kronik toksite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda gebelik üzerindeki etkisinin incelenmesi için kontrollü araştırma yapılmamıştır. Kronik olarak her gün alınan parasetamolün böbrek fonksiyonlarını bozduğu “analjezik nefropati”ye yol açtığı bildirilmiştir. Parasetamol mutar terapötik dozlar aşıldığında hepatotoksik etki gösterir. Bu etkiyi gösteren ve karaciğerde oluşan bir ara metabolit (N-asetil- benzokinonimin) normalde glutatyondaki sülfidril grupları tarafından nötrale edilir. Yüksek dozlarda bu sistemin satüre olması sonucu karaciğer proteinlerindeki sülfidril grupları reaksiyona girmeye başlar ve karaciğer nekrozu meydana gelir.

Farelerde akut toksite testlerinde bulunan LD₅₀ değeri 610 mg/kg'dır. Kedilerde günde 25 mg/kg ve daha sonra 50 mg/kg dozunda 22 hafta süre ile verildiğinde ağır karaciğer nekrozuna neden olmuştur. Sıçanlar ilacın toksik etkisine daha az duyarlıdır. Bu tür için bildirilen LD₅₀ 1000 mg/kg olup bu dozlarda dahi karaciğer nekrozu görülmez. Ayrıca aynı türler için de değişik LD₅₀ değerleri bildirilmiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (E460)

Kolloidal silikon dioksit

Prejelatinize nişasta

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

Kısmi hidrolize polivinil alkol

Titanyum dioksit (E171)

Polietilen glikol (makrogol)

Talk

6.2.Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3.Raf ömrü

24 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak, ambalajında saklarıyoruz.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

20 film kaplı tablet, şeffaf PVC/PVDC/Aluminyum folyo blister ile 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:

Berat Beran İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul
0 216 456 65 70 (Pbx)
0 216 456 65 79 (Faks)
info@beratberan.com.tr

8.RUHSAT NUMARASI:

2020/125

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: