

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEXNAC 25/200 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir efervesan tablet 25 mg deksketopropene eşdeğer 36.88 mg deksketopropen trometamol ve 200 mg asetilsistein içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum bikarbonat	529,78 mg
Sorbitol (E420)	20,00 mg

Diğer yardımcı maddeler için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Beyaz renkli, düz yüzeyle, yuvarlak efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Akut enfeksiyonlara bağlı hafif ve orta şiddetteki ağrıların semptomatik tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde 3 defa (8 saatte bir) bir efervesan (25/200 mg) tablettir.

DEXNAC içeriğindeki deksketopropen için önerilen toplam günlük doz 75 mg'ı geçmemelidir.

Kısa sürede semptomları kontrol etmede kullanılan etkili en düşük doz ile istenmeyen etkiler en aza indirilebilir.

DEXNAC kısa süreli kullanım için düşünülmeli ve tedavi semptomatik dönem ile sınırlandırılmalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan uygulanır.

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

Bir bardak suda (150 ml) eritilerek içilir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

Antibiyotik tedavisi gören hastaların DEXNAC'ı antibiyotiği aldıktan 2 saat önce veya sonra almaları gerekmektedir

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Hafif derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg'a indirilmelidir. Asetilsisteinin böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenilirlik ve etkinliği araştırılmamıştır. DEXNAC orta ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar tedaviye düşük dozlarda (deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg) başlamalı ve yakından izlenmelidir. Ağır karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Klas C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü uzar ve klerens azalır (Bkz. Bölüm 4.4, 5.2). DEXNAC şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

DEXNAC'ın çocuklarda ve adölesanlarda güvenliliği ve etkinliğini belirlemeye yönelik çalışma yapılmadığından, bu popülasyonda kullanılmamalıdır

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda tedaviye deksketoprofenin dozaj aralığının en düşüğünden (toplam günlük doz 50 mg) başlanması önerilmektedir. İyi tolerans gösterdikleri doğrulandıktan sonra dozaj genel popülasyon için önerilen miktarlara yükseltilebilir. Asetilsisteinin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

DEXNAC aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Deksketopropene, asetilsisteine, diğer NSAİ ilaçlara veya üründeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı duyarlılık,
- Benzer etkili (örn., aspirin veya diğer NSAİ'ler) bileşiklerin astım, bronkospazm, akut rinit krizlerine yol açtığı veya nazal polipler, ürtiker veya anjiyonörotik ödeme neden olduğu hastalarda,
- Aktif veya şüpheli peptik ülseri/kanaması olan veya tekrarlayan peptik ülser/kanama veya kronik dispepsi hikayesi olan hastalarda,
- Geçmişteki NSAİ tedavisi ile ilişkili olarak aktif gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalarda,
- Crohn hastalığı veya ülseratif kolit,
- Bronşiyal astım öyküsü,
- Orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu,
- İleri derecede kalp yetmezliği,
- şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozuklukları,
- Gebelik ve laktasyon döneminde.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deksketopropfen

Çocuklarda ve adolosanlarda deksketopropfenin güvenirliliği tespit edilmemiştir.

Alerjik durum hikayesi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

NSAİ ile tedavi sırasında herhangi bir zamanda ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon rapor edilmiştir. Bu durum, uyarı semptomları varlığında ya da yokluğunda veya daha önce ciddi gastrointestinal olay öyküsü yaşamayanlarda da söz konusu olmuştur. Bu nedenle; deksketopropfen tedavisi sırasında gastrointestinal kanama veya ülserasyon oluştuğunda tedaviye hemen son verilmelidir.

Ülser hikayesi olan hastalarda, özellikle hemoraji veya perforasyonu komplike olmuş ve yaşlı hastalarda, artan NSAİİ dozları ile birlikte gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon oluşma riski yüksektir.

Yaşlılarda NSAİİ'ler ile özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etkilerin insidansı yüksektir.

Bu hastalar tedaviye düşük dozlarda başlamalıdır.

Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, özofajit, gastrit ve/veya peptik ülser hikayesi, deksketoprofen trometamol ile tedaviye başlamadan önce, tümüyle tedavi olup olmadığı araştırılmalıdır.

Gastrointestinal semptomları veya gastrointestinal hastalığı öyküsü olan hastalar sindirim bozuklukları özellikle gastroinestinal kanama açısından izlenmelidir.

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 aspirin veya gastrointestinal 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 hikayesi olan hastalarda, özellikle yaşlılar, tedavinin başlangıç aşamasında görülen alışık olmadık abdominal semptomlar (özellikle gastrointestinal kanama) rapor edilmelidir.

Deksketoprofeni oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve aspirin gibi anti-trombosit ajanlarla birlikte kullanan hastalar ülserasyon veya kanama riskinin artabileceği konusunda 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 deksketoprofen trometamol kullanması önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

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

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.

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

Diğer NSAİİ'ler gibi deksketoprofen de infeksiyöz hastalıkları maskeleyebilir.

Hipertansiyon ve/veya kalp yetmezliği hikayesi olan hastalarda olduğu gibi karaciğer ve/veya böbrek bozukluğu olan hastalarda da dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda NSAİİ kullanımı renal fonksiyonların kötüleşmesine, sıvı retansiyonuna ve ödeme neden olabilir. Nefrotoksisite riskinde artma olması nedeniyle diüretik tedavisi gören hastalar ile hipovolemi gelişebilecek hastalarda dikkatli olunmalıdır. Kalp yetmezliğini tetikleme riski artabileceğinden, kalp hastalığı hikayesi bulunan ve önceden kalp yetersizliği olan hastalara özellikle dikkat edilmelidir.

Yaşlı hastalar renal kardiyovasküler yetmezliği veya hepatik fonksiyon yetmezliğinden daha fazla şikayetçi olabilir (bkz. bölüm 4.2).

NSAİİ kullanımı ile nadiren ekzfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ağır deri reaksiyonlarının, bazıları ölümcül, görüldüğü rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tedavi sürecinin erken döneminde hastalar bu reaksiyonlar için yüksek risk taşırlar. Tedavinin ilk ayı içinde reaksiyonların başladığı görülmektedir. Ciltte raş, mukozal lezyonlar veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarından herhangi biri ilk defa görüldüğünde DEXNAC tedavisi bırakılmalıdır.

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

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak sıvı retansiyonu ve ödem rapor edildiğinden hafif ve orta konjestif kalp yetmezliğı ve /veya hipertansiyon öyküsü olan hastalarda uygun izleme ve uyarı yapılmalıdır.

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

Kontrol edilemeyen hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğı, iskemik kalp hastalığı tanısı konan, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra sadece deksketoprofen trometamol ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalığı için risk faktörleri taşıyan (örn., hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) hastalar uzun süreli tedaviye başlanmadan önce dikkatli bir şekilde düşünöldükten sonra tedavi edilmelidir.

Asetilsistein

Asetilsistein etkisiyle solunum yollarında birikmiş müköz salgılar eriyip sulanarak çoğalabilir ve ekspektorasyonda artışa neden olabilir. Öksürük refleksi yeterli değilse solunum yollarının temiz ve açık tutulmasına özen gösterilmelidir.

Asetilsistein astımı olan ve bronkospazm geçirmiş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Ağır karaciğer yetmezliğı ve sirozu olan hastalarda (Chil-Pugh Klas C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.

Karaciğer veya böbrek yetmezliğı olan hastalarda, azot yükünü arttırabileceğinden asetilsistein önerilmez.

Bulantı ve kusma eğilimi olan hastalarda, peptik ülser ve özofagus varisi olanlarda asetilsistein bulantı ve kusmayı arttırabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır.

Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsisteinin tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Parasetamol zehirlenmelerinde asetilsistein kullanımı sırasında bulantı ve kusma oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Histamin intoleransı bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda DEXNAC histamin metabolizmasını etkilediği ve intolerans semptomlarına (başağrısı, burun akıntısının eşlik ettiği rinit, kaşıntı v.b) neden olabildiği için kullanımından kaçınılmalıdır.

Çok nadir olarak Steven-Johnson sendromu ve Lyell sendromu gibi ağır cilt reaksiyonları, asetilsistein kullanan hastalarda da bildirilmiştir. Bu nedenle deri ve mukozada herhangi bir değişiklik durumunda asetilsistein kullanımına son verilmelidir.

Sodyum için uyarı;

Bu tıbbi ürün her efervesan tablette 6,3 mmol (145 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol için uyarı;

Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile 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 gastrointestinal ülser ve kanama riskini arttırabilir.

Antikoagülanlar: NSAİİ'ler varfarin gibi antikoagülanların etkilerini arttırabilir deksketoprofenin yüksek oranda plazma proteinine bağlanması ve trombosit fonksiyonunun inhibisyonu gastroduodenal mukozaya zarar verebilir. Kombinasyon tedavisinden kaçınılamadığı durumlarda yakın klinik gözlemler yapılmalı ve laboratuvar değerleri izlenmelidir.

Heparinler: Hemoraji riskini arttırır (trombosit fonksiyon inhibisyonu ve gastroduodenal mukozaya zarar verir). Kombinasyon tedavisinden kaçınılamadığı durumlarda yakın klinik gözlemler yapılmalı ve laboratuvar değerleri izlenmelidir.

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

Lityum (birçok NSAİİ'ler ile birlikte tanımlanan): NSAİİ'ler kan lityum seviyelerini arttıran toksik değerlere ulaşabilir (lityumun renal atılımı azalmıştır). Bu nedenle, başlangıç sürecinde bu parametre izlenmelidir, deksketoprofen tedavisi ayarlanır veya tedaviye ara verilir.

Metotreksat (haftada 15 mg veya daha fazla kullanımı): Antiinflamatuvar ajanların renal klerensi azaltmasıyla metotreksatın hematolojik toksisitesi artmıştır.

Hidantoinler ve sülfonamidler: Bu maddelerin toksik etkilerini artırılabilir.

Dikkat gereken kombinasyonlar;

Diüretikler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör agonistleri: Deksketoprofen diüretiklerin ve antihipertansif ajanların etkisini azaltabilir. Böbrek fonksiyonları kompromize olan (örn., susuz kalan veya karaciğer fonksiyonları kompromize olan yaşlı hastalarda) bazı hastalarda siklooksijenaz ve ACE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistlerini inhibe eden ajanlarla birlikte kullanımı renal fonksiyonların daha çok bozulmasına neden olabilir, genelde geri dönüşümlüdür. Bir diüretiğin 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 azaltmasıyla 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: NSAİ ilaçlarla tedaviye başladıktan bir hafta sonra ağır aneminin eşlik ettiği retikülositler üzerinden artmış eritrosit toksisitesi görülür. NSAİ'lerle tedaviye başlandıktan iki hafta sonra kan değerleri takip edilmelidir.

Sulfonilüreler: NSAİ'ler, sulfonilüreleri plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak hipoglisemik etkilerini arttırabilirler.

Göz önünde bulundurulması gereken kombinasyonlar;

Beta blokörler: NSAİ ilaçlar renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu aracılığıyla görülen etkileri nedeniyle beta blokörlerin anti hipertansif etkilerini azaltabilir.

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

Trombolitikler: Kanama riskini arttırır.

Anti-trombosit ajanlar ve seçici serotonin gerialım inhibitörler (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskini arttırır.

Probenesid: Deksketoprofenin plazma konsantrasyonları artabilir; bu etkileşme renal tübüler sekresyon bölgesindeki inhibitör bir mekanizmaya ve glukuronid konjugasyonu bağlı olabilir ve deksketoprofen dozunun ayarlanmasını gerektirir.

Kardiyak glikozitler: Plazma glikozit konsantrasyonunu arttırabilir.

Mifepriston: NSAİİ'ler 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.

Asetilsistein

Asetilsistein ve antitüssiflerin birlikte kullanılması halinde, öksürük refleksinin azaltılmasına bağlı olarak solunum yollarındaki sekresyonda belirgin artış olabilir. Bu yüzden, bu tip kombinasyon tedavisi kesin tanı üzerine yapılmalıdır.

Sahip olduğu serbest sülfidril grubu nedeni ile asetilsistein çeşitli penisilinler, tetrasiklinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve amfoterisin B ile etkileşime girebilir. Bu ilaçlar asetilsisteinle eş zamanlı olarak kullanılmamalı, gerekli ise uygulama aralığı en az 2 saat olmalıdır. Amoksisilin, doksisisiklin, eritromisin veya tiamfenikol ve sefuroksim ile herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

Asetilsistein ile birlikte kullanıldığında nitrogliserinin vazodilatör ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisinde bir artış olabileceği bildirilmiştir.

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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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.

Gebelik dönemi

Deksketoprofen

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu hamileliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi etkileyebilir. Epidemiyoloji çalışmalarından elde edilen veriler hamileliğin erken dönemlerinde prostaglandin sentez inhibitörünü kullandıktan sonra gastrosizis 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 inhibitör kullanılımasının 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 artırmıştır. Deksketoprofen trometamol ile yürütülen hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmemiştir. Hamileliğin bir ve ikinci trimesterında gerekli olmadıkça deksketoprofen trometamol verilmemelidir. Hamile kalmayı düşünen veya hamileliğin bir ve ikinci trimesterında deksketoprofen trometamol kullanılacaksa düşük dozlarda kullanılmalı ve tedavi süresi olduğunca kısa tutulmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterında bütün prostaglandin sentez inhibitörleri fötusa etki edebilir;

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon);
- Oligo- hidroamniosislerle 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,

-Üterin kasılmaların inhibisyonu sonucu doğum sancısının uzaması veya gecikmesi.

Asetilsistein

Hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü araştırma bulunmamaktadır. Asetilsistein gebelikte ancak kullanılması zorunlu ise ve risk / fayda oranı tartılarak kullanılmalıdır.

Parasetamol doz aşımı nedeniyle gebeliğin çeşitli dönemlerinde asetilsistein kullanımını gözden geçirilmiştir. 59 hastanın 18'i 1. trimestırda, 23. 2. trimestırda ve 18'i 3. trimestırda olan hamile kadınlardan 42'sinden doğan bebeklerde konjenital anomali görülmemiştir. 12 kadın spontan elektif düşük yapmıştır. 1 fetüs doğal nedenlerle ölmüş ve 1 hasta erken doğumla 32 haftalık bir fetüs doğurmuştur (3 hastanın verileri eksiktir.).

Deneyisel araştırmalarda asetilsisteinin teratojenik etkisi görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar asetilsisteinin herhangi bir üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Deksketoprofenin ve asetilsisteinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden DEXNAC'ın laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Deksketoprofenin ve asetilsisteinin üreme yeteneği üzerine bir etkisi bildirilmemiştir. Deksketoprofen trometamol ile yürütölen hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DEXNAC baş dönmesi ve uyuklamaya neden olabileceğinden makine veya araç kullanımı yeteneği üzerinde hafif veya orta şiddette etkiler oluşturabilir. Makine veya araç kullanırken dikkatli olunmalıdır veya makine veya araç kullanımdan kaçınılmalıdır.

4.8 İstenmeyen Etkiler

DEXNAC kullanımına bağlı yan etkiler görölme sıklığına göre aőaęıda 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 lenf sistem hastalıkları

Çok seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: İnsomnia, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans

Seyrek: Parastezi, senkop

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Bulanık görme

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 hastalıkları

Seyrek: Bradipne

Çok seyrek: Bronkospazm, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Gastirit, konstipasyon, ağız kuruluğu, flatulans

Seyrek: Peptik ülser, peptik ülser hemoraji veya peptik ülser perforasyon

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek: Hepatoselüler hasar

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Raş

Seyrek: Ürtiker, akne, terlemede artış

Çok seyrek: Steven's 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 hastalıkları

Seyrek: Polüri

Çok seyrek: Nefrit veya nefrotik sendrom

Üreme sistemi hastalıkları

Seyrek: Menstürel bozukluklar, prostatik bozukluklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ağrı, asteni, titreme, keyifsizlik

Seyrek: Periferik ödem

Araştırmalar

Seyrek: Karaciğer fonksiyon test anormalliği

Gastrointestinal: Genel olarak en sık görülen istenmeyen etkiler gastrointestinal rahatsızlıklardır. Özellikle yaşlılarda peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal 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 gastirit gözlenmiştir.

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak dem, hipertansiyon ve kardiyak yetmezliği rapor edilmiştir. Diğer NSAİİ'lerde gözlenen istenmeyen etkiler deksketoprofen ile de gözlenebilir; aseptik menenjit (lupus eritamozu veya mikst bağ doku hastalığı olan kişilerde daha çok görülebilir); hematolojik reaksiyonlar (purpura, aplastik ve hemolitik anemi ve nadir olarak agranülositoz ve medullar hipoplazi).

Steven's Johnson Syndrome ve Toksik Epidermal Nekrozis (ok nadir) dahil bullz reaksiyonlar.

Klinik alışmalar ve epidemiyolojik veriler arteriyel trombotik olayların (miyokardiyal enfarktüs veya kalp krizi) oluşma riskindeki küçük artışların bazı NSAİİ'lerin (zellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavi) kullanımı ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir (Bkz. bölüm 4.4 özel önlemler ve uyarılar).

Asetilsistein

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar (kaşıntı, ürtiker, eksantem, raş, bronkospazm, anjiyoödem, taşikardi ve hipotansiyon).

Çok seyrek: şoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

Solunum yolu hastalıkları

Seyrek: Dispne, bronkospazm (zellikle bronşiyal astımla birlikte hiperreaktif bronşiyal sistem hastalıkları olanlarda rastlanmaktadır).

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Stomatit, mide yanması, mide bulantısı, kusma ve diyare.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin reaksiyonlar

Çok seyrek: Ateş

Ayrıca, çok seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları kapsamında asetilsistein kullanımına bağlı hemoraji oluşumu bildirilmiştir. Trombosit agregasyonunda azalma olabilmektedir.

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

Deksketoprofenin yanlışlıkla veya fazla alındığı durumda hastanın klinik durumuna göre hemen semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Doz aşımını izleyen semptomlar bilinmemektedir. Benzer tıbbi ürünler gastrointestinal (kusma, anoreksi, karın ağrısı) ve nörolojik (uyuklama, baş dönmesi, dikkat kaybı, baş ağrısı) bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir. Yetişkin veya çocuk tarafından bir saat içinde 5 mg/kg'dan daha fazla alınırsa aktif kömür uygulanmalıdır. Deksketoprofen trometamol diyaliz ile uzaklaştırılabilir.

Asetilsistein oral formlarında bugüne kadar toksik bir doz aşımı görülmemiştir. Gönüllü denekler 3 ay boyunca, günde 11,6 g asetilsistein ile tedavi edildiğinde ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Günde 500 mg/kg oral doz asetilsistein herhangi bir toksik etki olmaksızın tolere edilmektedir.

a) Zehirlenme semptomları:

Doz aşımı durumunda bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Emzirilen bebeklerde hipersekresyon tehlikesi vardır.

b) Doz aşımında uygulanacak tedavi ve alınması gereken önlemler:

Gerektiğinde semptomatik tedavi uygulanır.

İnsanlarda parasetamol zehirlenmesinde uygulanan intravenöz asetilsistein sayesinde günlük 30 grama kadar çıkan dozlarda asetilsistein hakkında maksimum doz bilgisi mevcuttur.

Oldukça yüksek asetilsistein konsantrasyonlarının i.v. olarak uygulanması, özellikle hızlı uygulandığında, kısmen geri dönüşü olmayan anafilaktik reaksiyonlara yol açmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Propiyonik asit türevleri (deksketoprofen trometamol) ve mukolitik ilaçlar (asetilsistein)

ATC Kodu: M01AE17 (Deksketoprofen) ve R05CB01 (Asetilsistein)

Deksketoprofen trometamol

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

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE1, PGE2, PGF2a, ve PGD2 ve aynı zamanda prostasiklin PGI2 ve tromboksanları (TXA2 ve TXB2) oluşturan, araşidonik asitin 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. Analjezik aktivitenin başlaması bazı çalışmalarda uygulandıktan sonra 30 dakika içinde elde edilmiştir. Analjezik etkisi 4-6 saat sürmektedir.

Asetilsistein

Asetilsistein bir amino asit olan sistein türevidir. Asetilsistein mukolitik bir ajandır. Asetilsistein sahip olduğu sülfidril grubu ile mukus glikoproteini içindeki disülfid bağlarını kopararak mukoid ve mukopürülan sekresyonlar üzerine mukolitik etki gösterir. Solunum yollarındaki balgamın yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltır, su gibi akıcı hale getirir. Bronşiyal sekresyonların atılımını ve solunumu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur.

Asetilsistein antioksidan bir maddedir. Akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine sistein vericisi olarak katılır ve glutatyon sentezini artırır. Asetilsistein ve glutatyon özellikle akciğerde enfeksiyonlar esnasında nötrofillerin oluşturduğu sigara dumanı ve diğer zararlı

maddelerin solunmasıyla ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini bağlar ve muhtemel hücre hasarını önleyerek koruyucu bir etki gösterir.

Asetilsisteinin parasetamol zehirlenmesinde karaciğer harabiyetini azaltıcı etkisi vardır. Normalde parasetamol karaciğerde metabolize edilirken az bir bölümü sitokrom P450 enzim sistemi ile reaktif bir ara metabolite dönüşür. Bu ara metabolitte glutatyon ile konjuge edilerek idrarla atılır. Parasetamol yüksek dozda alınırsa reaktif ara metabolitin oluşumu artar ve glutatyonun azalmasıyla ara metabolitin inaktivasyonu azalır. Bu durumda uygulanan asetilsistein karaciğer hücrelerinde glutatyonu normal düzeylere getirerek ve reaktif metabolite bağlanarak olası karaciğer hasarını önler.

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 (artan t_{maks}).

Dağılım:

Deksketoprofen 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 olmadığını 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:

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

Asetilsistein

Emilim:

Asetilsistein oral alımı takiben hızla ve çoğunlukla tamamen absorbe olur. Yüksek orandaki ilk geçiş etkisine bağlı olarak oral asetilsisteinin biyoyararlanımı çok düşüktür (yaklaşık %10).

Dağılım:

Asetilsistein 1 – 3 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır, aktif metabolit sisteinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 2 µmol/L civarındadır. Asetilsistein proteinlere %50 oranında bağlanır. Asetilsistein ve metabolitleri organizmada kısmen serbest olarak, kısmen kararsız disülfidler yoluyla proteinlere bağlanarak ve kısmen de aminoasitlere bağlanmış halde olmak üzere üç farklı formda bulunur.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde farmakolojik olarak aktif metaboliti olan sisteine, ayrıca diasetilsisteine, sistine ve miks disülfidlere metabolize edilir.

Eliminasyon:

Asetilsistein, çoğunlukla inaktif metabolitler (inorganik sülfat, di-asetilsistein) halinde böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Asetilsisteinin plazma yarılanma ömrü 2 - 4 saattir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bir bozukluk plazma yarı ömrünün 8 saate kadar uzamasına yol açar.

Sıçanlarda asetilsisteinin plasentayı geçtiği ve amniyotik sıvıda bulunduğu saptanmıştır. 100 mg/kg asetilsisteinin oral uygulamadan 0.5, 1, 2 ve 8 saat sonra L-sistein metabolitinin konsantrasyonu plazma ve fötüsta maternal plazma konsantrasyonundan daha yüksektir.

İnsanlarda asetilsisteinin kan beyin engelini geçip geçmediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Deksketoprofen

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:

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.).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda:

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. Genel olarak, böbrek yetersizliği olan hastalarda deksetoprofen için doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2.).

Pediyatrik hastalarda:

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, klerenste %40'lık bir düşüş görülmüştür; T_{maks} ve C_{maks} '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.).

Asetilsistein

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:

İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Klas C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2}$) % 80 uzar ve klirens % 30 azalır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda:

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda asetilsistein farmakokinetiği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalarda:

N-asetilsisteinin eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) yeni doğmuşlarda (11 saat) yetişkinlerdekinden (5, 6 saat) daha uzundur. Diğer yaş grupları için farmakokinetik bilgi bulunmamaktadır.

5.3 Klinik Öncesi Güvenlik Verileri

Deksketoprofen

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

Asetilsistein

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Akut toksisite

Hayvan deneylerinde akut toksisite düşük bulunmuştur. Doz aşımı tedavisi için Bkz. Bölüm 4.9.

Kronik toksisite

Farklı hayvan türleriyle (sıçan, köpek) yapılan, yaklaşık bir yıl süren araştırmalar, herhangi bir patolojik değişiklik olmadığını göstermektedir.

Tümör oluşumu ve mutajenik potansiyel

Asetilsisteinin mutajenik etkisi olması beklenmez. Yapılan *in-vitro* deney negatif olarak sonuçlanmıştır.

Asetilsisteinin tümör oluşturma potansiyeli araştırılmamıştır.

Üreme toksikolojisi

Tavşan ve sıçanlarla yapılan embriyotoksikolojik çalışmalarda anormallik görülmemiştir. Fertilite, perinatal ve postnatal toksisite araştırmaları negatif sonuç vermiştir.

N-asetilsistein sıçanlarda plasentadan geçip amniyotik sıvıda tespit edilmiştir. Oral uygulamadan 8 saat sonrasında kadar L-sistein metabolitinin konsantrasyonu plasenta ve fetüste annenin plazma konsantrasyonunun üzerindedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidrus

Sodyum bikarbonat

Sorbitol powder (E420)

Maltodekstrin

Sukraloz (E955)

Limon aroması

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği

20 ve 30 efervesan tablet Silikajelli kapak / Plastik tüp ambalajlarda, 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

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

239/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.01.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ