

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEXPAS 50/300 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir efervesan tablette 50 mg deksketoprofen'e eşdeğer 73,76 mg deksketoprofen trometamol ve 300 mg parasetamol içerir

Yardımcı maddeler:

Sodyum bikarbonat 485,00 mg

Sodyum klorür 20,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Beyaz renkli, düz yüzeyle, yuvarlak efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Kas ve iskelet sistemi ağrıları, dismenore, diş ağrısı ve postoperatif ağrı gibi hafif ve orta şiddetli ağrıların semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Ağrının cinsine ve şiddetine göre önerilen doz günde bir defa bir efervesan tablettir (50/300 mg).

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

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

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

Uygulama şekli:

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

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

DEXPAS bir bardak (150 mL) suda eritilerek içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli veya kırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg'a indirilmelidir. DEXPAS orta ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda DEXPAS'ın içeriğindeki deksketoprofenin güvenliliği ve etkinliğini belirlemeye yönelik çalışma yapılmadığından, bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda tedaviye dozaj aralığının en düşüğünden (deksketoprofen toplam günlük doz 50 mg) başlanması önerilir. İyi tolerans gösterdikleri doğrulandıktan sonra dozaj genel popülasyon için önerilen doza yükseltilebilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

DEXPAS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Deksketopropene, parasetamole, diğer NSAİ ilaçlara veya DEXPAS'ın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık,
- Benzer etkili (örn., asetilsalisilik asit veya diğer NSAİİ'ler) bileşiklerin astım, bronkospazm, akut rinit krizlerine yol açtığı veya nazal polipler, ürtiker veya anjiyönörotik ödeme neden olduğu hastalarda,
- 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 kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalarda,
- Parasetamol içeren başka bir ilaç kullanan hastalarda,
- Crohn hastalığı veya ülseratif kolit,
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz 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

Deksketopropfen

Çocuklarda ve adölesanlarda deksetopropfenin güvenirliliği tespit edilmemiştir.

Alerjik durum hikayesi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

NSAİİ 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 deksketoprofen 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 GI 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 hastalık öyküsü olan hastalar sindirim bozuklukları özellikle gastrointestinal 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 hikâyesi 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 asetilsalisilik asit (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 mikst bağ dokusu hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler gibi deksketoprofen de infeksiyöz hastalıkları maskeleyebilir.

Hipertansiyon ve/veya kalp yetmezlik hikâyesi 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 hikâyesi 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 ciddi deri reaksiyonlarının, bazıları ölümcül, görüldüğü rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tedavi sürecinin erken dönemindeki hastalar bu reaksiyonlar için yüksek risk taşırlar. Bu reaksiyonların tedavinin ilk ayı içinde başladığı görülmektedir. Ciltte raş, mukozal lezyonlar veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarından herhangi biri ilk defa görüldüğünde DEXPAS 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 yetmezliği 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 gibi) riskindeki küçük artışlar ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Deksketoprofen trometamolün bu riski taşımadığına dair yeterli veri mevcut değildir.

Kontrol edilemeyen hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, 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) hastaların uzun süreli tedavisine başlanmadan önce dikkatli bir şekilde düşünüldükten sonra tedaviye başlanmalıdır.

Parasetamol

Karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır. Uzun süre yüksek dozda alınacaksa periyodik olarak böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda ilacın kullanılması, yeniden değerlendirilmelidir:

- İlaç ağrı için alınıyorsa (romatizma ağrıları dahil): Erişkinlerde ağrı 10 gün içinde, çocuklarda 5 gün içinde geçmezse, hastalık ağırlaşır, yeni belirtiler ortaya çıkarsa veya ağrılı bölge kızarıp şişerse,
- İlaç ateş için alınıyorsa: Ateş 3 günden fazla sürerse, hastalık ağırlaşır 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.

Aşırı dozda parasetamol alınması karaciğer toksisitesine (Child-Pugh Klas C) neden olabilir. Yetişkinlerde tek bir alım için minimum toksik doz 7.5-10 gramdır, çocuklarda ise 150 mg/kg'dır.

Eğer risk faktörleri varsa 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 gözükür. Hekzokinaz / glukoz – 6 – fosfat dehidrogenaz metoduyla ölçüldüğünde olduğunun aynı gözükür.
- Serumda ürik asit: Fosfotungstad metoduyla ölçüldüğünde olduğundan yüksek gözükür.
- Bentiromid testi sonuçları geçersizdir. Çünkü hem parasetamol hem bentiromid bir arilamin bileşiğine metabolize olarak bulunan p-aminobenzoik asid miktarını etkiler.
- Nitrosoaftol reaktifi ile yapılan idrarda kalitatif 6-hidroksiindol asetik asid (5 HİAA) testi yalancı pozitif sonuç verir. Kantitatif test etkilenmez.

Sodyum uyarısı;

DEXPAS'ın her bir efervesan tabletinde 6.1 mmol (140.6 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deksketoprofen

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 fonksiyonun inhibisyonu gastroduodenal mukozaya zarar verebilir. Kombinasyon tedavisinden

kaçınılamadığı durumlarda yakın klinik gözlemler yapılmalı ve laboratuvar değerleri izlenmelidir.

Heparinler: Hemoraji riskini artırır (trombosit fonksiyonu 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 (bazı NSAİİ'ler ile birlikte tanımlanan): NSAİİ'ler 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): Antiinflamatuvar ajanların renal klerensi azaltmasıyla metotreksatın hematolojik toksisitesi artmıştır.

Hidantoinler ve sülfonamidler: Bu maddelerin toksik etkilerini arttırılabilir.

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 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 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.

Sülfonilüreler: NSAİ'ler, sülfonilüreleri 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 antihipertansif 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 artırır.

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

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 artırabilir.

Mifepriston: NSAİ'ler mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.

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

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 yapılarak, gerekiyorsa antikoagülan dozu ayarlanmalıdır. Ancak parasetamol kısa süreli olarak normal dozda kullanılıyorsa ve kronik olarak günde 2 gramın altında 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;

- Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla (NSAİİ) 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. Vejetaryenlerde parasetamol absorpsiyonu yavaşlar ve azalır.

Biyolojik etkileşimler:

- Parasetamol ağrı ve ateş gibi aşı reaksiyonlarının tedavi ve önlenmesi amacı ile kullanıldığında aşılarda immünostimulan 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 ekinazya (Echinacea augustifolia), 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 gingko (Gingko biloba), ginseng (Panax ginseng), sarmısak (Allium sativum), yaban mersini (Vaccinium myrtillis), kasımpatı (Chrysanthemum parthenium) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.
- Parasetamol kumarin içeren sarıpapatya (Anthemis nobilis), atkestanesi (Aesculus hippocastaneum), çemen otu (Trigonella foenum graecum), kızıl yonca (Trifolium pratense) ve demirhindi (Tamarindus indicus) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.

- Meryem ana diken (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'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 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 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 arttırmıştır. 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 arteriosusun 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.

Parasetamol

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

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

Laktasyon dönemi

Deksketoprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Parasetamol anne sütü ile atılmasına rağmen emzirenlerde kontrendike olduğuna dair veri yoktur. Ancak DEXPAS 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

DEXPAS 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 kullanımdan kaçınılmalıdır.

4.8 İstenmeyen Etkiler

DEXPAS kullanımına bağlı yan etkiler görülme sıklığına göre 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: Anaflaktik şok dahil anaflaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Anksiyete, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans

Seyrek: Parastezi, 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 hastalıkları

Seyrek: Bradipne

Çok seyrek: Bronkospazm, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı ve/veya kusma, karın ağrısı, 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: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendrom)
anjyonörotik ödem, yüzde ödem, fotosensitif reaksiyonlar, pruritus

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Poliüri

Çok seyrek: Nefrit veya nefrotik sendrom

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Menstürel bozukluklar, prostatik bozukluklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

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

Seyrek: Periferal 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 ödem, hipertansiyon ve kardiyak yetmezliği rapor edilmiştir.

Diğer NSAİİ'lerde gözlenen istenmeyen etkiler deksketoprofen ile de gözlenebilir; aseptik menenjit (lupus eritemozu 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 nekrozis (çok nadir) dahil bullöz 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 tedavi) 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

Sıklık bilinmiyor: Bronkospazm*, anafilaktik şok, alerji testi pozitif**, immün trombositopeni***

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Bas ağrısı, baş dönmesi, uyuklama, parestezi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu

Vasküler hastalıkları

Çok seyrek: Purpura

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipoglisemi

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Aritmi

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-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı

Renal ve üriner bozukluklar

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-tonsillektomi kanaması

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

*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' unda pozitifdir.

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

Parasetamol ile non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların 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. NSAİİ'ler 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 aminotransferaz (ALT) 24 saat içinde yükselmeye başlar ve 72 saat sonra doruğa erişir. Bunlardan herhangi birinin 1000 ünitenin üstüne yükselmesi hepatotoksiste 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 milimol/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. 4.5.

6 yaşından küçük çocuklar, parasetamolün toksik etkilerine daha az duyarlıdır. Bunda glutasyon rezervlerinin ve detoksifikasyon hızının yüksek olmasının rolü olduğu ileri sürülmüştür.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Deksketoprofen

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.

Parasetamol

Semptomlar

Erişkinlerde 7.5-10 gramın üstünde (veya > 150 mg/kg) dozlarda parasetamol alındığında hepatotoksik belirtiler görülebilir. 350 mg/kg'ın üstündeki dozlar her zaman hepatotoksiktir. Sirotik olmayan (non-siroz) alkolik karaciğer hastalarında aşırı dozunun istenmeyen etkileri daha belirgindir.

Çocuklarda 150 mg/kg'ın üstündeki dozlar hepatotoksisite riski taşır. Parasetamol hepatotoksisitesinin ilk belirtileri bulantı, kusma, anoreksi, diyare, mide krampları, solgunluk, terleme ve bitkinliktir. Bunlar ilk 24 saat içinde görülebileceği gibi 2-4 gün sonra da ortaya çıkabilir. Bu belirtilerle birlikte karının üst sağ bölgesinde şişlik ve hassasiyet belirir ve kanda ALT, AST ve bilirubin düzeyleri yükselmeye başlar, protrombin zamanı uzar. İlacın alınmasından 2-4 gün sonra karaciğer hasarı maksimuma varır. Bu devrede karaciğer biyopsisi sentrolobuler nekroz gösterir. Plazmada ALT, AST, bilirubin, kreatinin, BUN yükselir. Kolesterol, glukoz, albümin düşer. Koagülasyon defektleri ve mide kanamaları olabilir.

Karaciğer yetmezliği, belirtileri: Hepatik ensefalopati, konfüzyon, ajitasyon, stupor, konvülsiyon, beyin ödemi ve koma şeklindedir. Metabolik asidoz ve kardiyak aritmiler görülebilir. Hepatotoksisite belirtilerinin yanı sıra veya onlar olmadan akut renal yetmezlik ortaya çıkabilir.

Yüksek dozda parasetamol almış bir hastada alınan ilaç miktarı ve alındığı zaman belli değil ise plazmada parasetamol tayini yapılır. Ancak tayin sonuçları beklenmeden derhal asetilsistein tedavisine başlanmalıdır. İlacın alındığı zaman biliniyorsa tayinler 4 saat geçtikten sonra yapılmalıdır. Eğer plazmada parasetamol tayin imkanları yoksa ve alınan miktar 150 mg/kg'ın üstünde olarak tahmin ediliyorsa asetilsistein tedavisi tam olarak uygulanır.

Doz aşımının tedavisi için hasta kusturulur veya midesi yıkanır. Daha sonra aktif kömür bulamacı verilir. Ancak bu asetilsistein solüsyonu verilmeden önce lavajla mide boşaltılmalıdır. Başlangıç dozu 140 mg/kg olup daha sonra 4 saatte bir 70 mg/kg dozda total 17 doz verilir. Her doz uygun içeceklerle %5'lik solüsyon halinde dilue edilir. Plazmada parasetamol konsantrasyonları ilacın alınmasından sonra 4'ncü saatten itibaren tayin edilir. Daha önceki tayinler hepatotoksisite tahmini için faydalı değildir. Aşağıda gösterilenleri aşan konsantrasyonlar potansiyel hepatotoksisiteyi gösterir ve tüm asetilsistein kürünün tamamlanmasını gerektirir.

4 saat	6 saat	10 saat	15 saat	20 saat	24 saat
150 µg/ml	70 µg/ml	50 µg/ml	20 µg/ml	8 µg/ml	3,5 µg/ml

Eğer asetilsistein tedavisine 24 saat içinde başlanmamışsa veya parasetamol çok yüksek miktarlarda alınmışsa hemodiyaliz veya hemoperfüzyonla parasetamol kandan çekilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Propiyonik asit türevleri, analjezik ve antipiretikler

ATC kodu: M01AE17 (deksketoprofen) ve N02BE01 (parasetamol)

Deksketoprofen

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, PGF_{2a}, 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. 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 periferide prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Prostaglandinler 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 termoregülasyon 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 Cmaks'a ulaşılır. Besinlerle birlikte uygulandığında, EAA değişmemesine karşın deksketoprofen trometamolün Cmaks'ı ve emilim hızı düşer (artmış tmaks).

Dağılım:

Deksketoprofen trometamolün dağılım yarı ömrü, 0.35 saattir. Deksketoprofen 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. Deksketoprofen yağ dokularında ksenobiotiklerin birikiminde yer almaz.

Atılım:

Deksketoprofenin başlıca eliminasyon yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılımdır. Deksketoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiomerinin elde edilmesi, insanlarda R-(-) enantiomerinin oluşmadığını göstermektedir. Deksketoprofen trometamolün eliminasyon yarı ömrü 1.65 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Deksketoprofen trometamolün tekrarlı doz uygulanmasından sonra elde edilen farmakokintek 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 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 Nasetil-para benzokinonimin'e (NAPQİ) dönüşür. Bu metabolit çok reaktif olup normalde glutatyon sentaz enzimi aracılığı ile glutayonla birleşir ve bu kompleks sistein ve merkapturik 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 deksketoprofen trometamolün tek dozunun alınmasının ardından, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sadece Cmaks'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 deksketoprofen trometamolün oral yolla verilmesinin ardından, genç gönüllülerle karşılaştırıldığında, yaşlı gönüllülerin EAA ve yarı ömür değerlerinde yaklaşık %50'lik bir artış görülmüştür ve tek veya tekrar eden dozlardan sonra, klirenste %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 merkaptürik 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 ağırlaştırmaz. 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.

Geriatrik 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 Güvenlik Verileri

Deksketoprofen

Geleneksel güvenlik 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 toksisite çalışmaları 3 mg/kg/gün dozun yan etki oluşturma sınırında olmadığını göstermiştir. Deksketoprofenin başlıca yan etkisi yüksek dozda görülen gastrointestinal erozyonlar ve doza bağlı olarak oluşan ülserlerdir.

Parasetamol

Deney hayvanlarında yapılan kronik toksisite 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 glutatyon’daki sülfidril grupları tarafından nötralize edilir. Yüksek dozlarda bu sistemin satüre olması sonucu karaciğer proteinlerindeki sülfidril grupları reaksiyona girmeye başlar ve karaciğer nekrozu meydana gelir.

Farelerde akut toksisite testlerinde bulunan LD 50 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

Sitrik asit anhidr

Sodyum bikarbonat

Sodyum klorür

Polivinilpirolidon

Polietilen glikol

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, nemden ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği

20 ve 30 efervesan tablet Silikajelli kapak / Plastik tüp 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 materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti

Florya Asfaltı Florya İş Merkezi

No:88 B Blok No:6 Bakırköy/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

237/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ