

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEODEX PLUS 25 mg/8 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir tablet 25 mg deksketopropene eşdeğer 36,9 mg deksketopropen trometamol ve 8 mg tiyokolşikosid içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı renkli, iki tarafı düz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LEODEX PLUS osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrıda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmedikçe;

Önerilen tedavi dozu ve maksimum doz, günde 2 defa 1 adet LEODEX PLUS 25 mg/8 mg film kaplı tablettir.

LEODEX PLUS uzun süreli kullanım için düşünülmemelidir ve tedavi süresi, ardışık 7 gün sınırlandırılmalıdır. Önerilen tedavi süresi 5-7 gündür.

Uygulama şekli:

Sadece oral kullanım içindir.

Tablet tok karnına içilir.

Ağız yolu ile uygulamayı takiben diyare gerçekleşirse, doz uygun bir şekilde azaltılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Deksketoprofen

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

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

Tiyokolşikosid

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

Pediyatrik popülasyon:

Deksketoprofen

Çocuklarda ve adolosanlarda deksketoprofenin güvenliliği ve etkililiğini belirlemeye yönelik çalışma yapılmadığından, 18 yaşından küçüklerde kullanımı önerilmemektedir.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosidin 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

LEODEX PLUS, 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Deksketoprofen

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

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

LEODEX PLUS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Deksketoprofen, tiyokolşikosid, diğer nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya ürünlerdeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Gevşek paralizi, adale hipotonisi olan hastalar,
- Kanama problemleri olan ve antikoagülan ilaç kullanan hastalar,
- Aktif veya şüpheli peptik ülseri/kanaması olan veya tekrarlayan peptik ülser/kanama veya kronik dispepsi öyküsü olan hastalar,

- Geçmişteki NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak aktif gastrointestinal kanama veya perforasyon (delinme) öyküsü olan hastalar,
- Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalar,
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar,
- Bronşiyal astım öyküsü olan hastalar,
- Orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozuklukları olan hastalar,
- Koroner arter by-pass greft operasyonu durumunda ameliyat öncesi ağrı kesici olarak kullanımı,
- Tüm gebelik ve laktasyon süresince,
- Çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda (bkz. bölüm 4.6.),
- 18 yaş ve altındaki hastalarda,
- Aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alımı sonucunda astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon görülen hastalar tarafından kullanılmamalıdır. Bu tür hastalarda NSAİİ'ye bağlı şiddetli, nadiren ölümcül olan, anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deksketoprofen

Kardiyovasküler (KV) riskler:

-NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir. LEODEX PLUS koroner arter by-pass cerrahisi preoperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) riskler:

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi Gİ advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Uyarılar:

Çocuklarda ve adolosanlarda deksketoprofenin güvenirliliği tespit edilmemiştir.

Alerjik durum öyküsü olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Yaşlılarda NSAİİ'ler ile istenmeyen etkilerin insidansı yüksektir. Bu hastalarda tedaviye düşük dozlarda başlanmalıdır.

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

Semptomları kontrol etmekte gerekli olan en kısa süre için etkili olan en düşük doz kullanılarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir.

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Birçok COX-2 selektif ve non-selektif NSAİİ ile 3 yıla varan süreler ile yapılan klinik çalışmalarda fatal olabilen ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve felç riskinin yüksek olduğu görülmüştür. COX-2 selektif olan ve olmayan tüm NSAİİ'lerde benzer bir risk bulunabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinen ya da kardiyovasküler hastalık bakımından risk faktörü bulunan hastalarda, risk daha yüksek olabilir. NSAİİ tedavisi uygulanan hastalarda, potansiyel kardiyovasküler advers etki riskini minimuma indirmek için etkili en düşük doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Daha önce kardiyovasküler semptomlar görülmediyse bile, hastalar ve doktorlar bu tür olayların meydana gelmesi konusunda dikkatli olmalıdır. Hastalara ciddi kardiyovasküler olayların belirti ve/veya semptomları ile bunların meydana gelmesi durumunda ne yapmaları gerektiği konularında bilgi verilmelidir.

NSAİİ'lerin kullanımıyla artan ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar meydana gelme riskini, eşzamanlı kullanılan aspirinin azalttığı konusunda tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ile bir NSAİİ'nin eşzamanlı kullanılması ciddi gastrointestinal etki riskini artırır (bkz. bölüm 4.4).

Koroner arter by-pass greft ameliyatından sonraki ilk 10-14 gün içinde ağrı tedavisi için COX-2 selektif NSAİİ'lerin kullanıldığı iki büyük, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve felç insidansının arttığı görülmüştür (bkz. bölüm 4.3).

Kontrol edilemeyen hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı tanısı konan, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli bir şekilde düşünüldükten sonra LEODEX PLUS ile tedavi edilmelidir.

Hipertansiyon:

Diğer NSAİİ'ler gibi LEODEX PLUS da, hipertansiyon oluşmasına ya da önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilir ve bu durum kardiyovasküler olay insidansının artmasına sebep olabilir. Tiyazid ya da kıvrım diüretigi kullanan hastalar NSAİİ'ler aldığı zaman, diüretik tedavi yanıtları bozulabilir. LEODEX PLUS dahil, tüm NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Kan basıncı, NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi boyunca yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

Deksketoprofen trometamol dahil NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem görülmüştür. LEODEX PLUS sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler — Ülserasyon, kanama ve perforasyon riski:

NSAİİ'ler ile tedavi olan hastalarda, tedavinin herhangi bir döneminde ve herhangi bir uyarıcı semptom görülmezsin; mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta inflamasyon, kanama,

ülserasyon ya da perforasyon şeklinde, ölümle sonuçlanabilecek ciddi gastrointestinal advers etkilere sebep olabilir. NSAİİ kullanımı ile ciddi üst gastrointestinal şikayetleri olan beş hastadan sadece biri semptomatiktir. NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi üst gastrointestinal sistem ülserleri, büyük kanamalar ya da perforasyonların 3-6 ay tedavi gören hastalarda yaklaşık % 1, bir yıl tedavi görenlerde ise % 2-4 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu eğilimler kullanım süresinin uzaması ile devam eder ve tedavi kürü sırasında, ciddi gastrointestinal advers etki oluşma ihtimali artar. Bununla beraber, kısa süreli tedavide bile risk vardır.

NSAİİ tedavisi uygulanan hastalarda gastrointestinal advers etki potansiyeli riskini minimuma indirmek için, etkili en düşük doz mümkün olan en kısa süreyle uygulanmalıdır. NSAİİ tedavisi sırasında hastalar ve doktorlar gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları için dikkatli olmalı ve ciddi gastrointestinal advers etki şüphesi varsa, hemen ilave değerlendirme ve tedaviye başlanmalıdır. Bu, ciddi gastrointestinal advers etki ortadan kalkıncaya kadar, NSAİİ tedavisinin durdurulmasını içermelidir. Yüksek riskli hastalar için NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

NSAİİ'ler ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama hikayesi bulunan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama hikayesi bulunan ve NSAİİ'leri kullanan hastalarda gastrointestinal kanama oluşma riski, bu risk faktörlerinden hiçbirisi bulunmayan hastalara oranla 10 kattan fazladır. NSAİİ'lerin uygulandığı hastalarda; eşzamanlı oral kortikosteroidler, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, varfarin gibi antikoagülanlar, aspirin gibi anti-trombosit ajan kullanımı ya da, NSAİİ tedavisinin uzun süreli olması, sigara alışkanlığı, alkol kullanma, ileri yaşta olma ve genel sağlık durumunun kötü olması, gastrointestinal kanama riskini artıran diğer faktörlerdir. Spontan fatal gastrointestinal olayların büyük bir bölümü, yaşlı ya da genel sağlık durumu bozuk hastalarda görülmektedir; bu nedenle bu popülasyonun tedavisinde özellikle dikkatli olmak gerekir.

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

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

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

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi LEODEX PLUS tedavisine başlamadan önce tamamen iyileşme olduğundan emin olmak için herhangi bir özofajit, gastrit ve/veya peptik ülser geçmişi araştırılmalıdır. Gastrointestinal semptomlar veya gastrointestinal hastalık öyküsü

olan hastalar sindirim bozuklukları, özellikle de gastrointestinal kanama açısından izlenmelidir.

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

Koruyucu ajanlarla birlikte (örn., misoprostol veya proton pompası inhibitörü) kombinasyon terapisi düşünülmelidir ve ayrıca bu hastalarda LEODEX PLUS düşük doz aspirin ile birlikte kullanılması gerekir. Diğer ilaçlar gastrointestinal riski artırabilir (bkz. bölüm 4.5.).

Gastrointestinal toksisite hikayesi olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, tedavinin başlangıç aşamasında görülen alışıktı olmayan abdominal semptomlar (özellikle gastrointestinal kanama) rapor edilmiştir.

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

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

Renal etkiler:

NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı, renal papiller nekroz ya da diğer renal patolojilere yol açmaktadır. Renal prostaglandinlerin, böbreğin perfüzyonunu sağlamada kompensatuvar rol oynadıkları hastalarda da renal toksisite gözlenir. Bu hastalara NSAİİ uygulanması, prostaglandin üretiminde ve renal kan akımında belirgin renal dekompanseasyona yol açacak derecede doza bağlı azalmaya neden olabilir. Bu tür bir risk altındaki hastalar; böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlı hastalardır. NSAİİ tedavisinin sonlandırılması ile genelde tedavi öncesi duruma geri dönülür.

Bütün NSAİİ'ler gibi, LEODEX PLUS 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 hastalığı:

Kontrollü klinik çalışmalarda, deksketoprofenin ilerlemiş böbrek hastalığı bulunan hastalarda kullanımı konusunda hiçbir bilgi yoktur. Bu sebeple, ilerlemiş böbrek hastalığı bulunan hastalarda LEODEX PLUS ile tedavi önerilmez. Eğer LEODEX PLUS tedavisine başlanması gerekiyorsa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi daha önce deksketoprofen kullanmamış hastalarda da anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. LEODEX PLUS; aspirin triadı (aspirin veya diğer NSAİİ'ler ile astım, ürtiker ya da benzeri şekilde alerjik reaksiyonlar) görülmüş hastalara verilmemelidir.

Bunun yanı sıra bronşiyal astım, vazomotor rinit ve burun polipozisi bulunan hastalarda aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alınması ile ciddi, fatal olabilecek bronkospazm ortaya çıkabilir. Bu gibi hastalarda fatal reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.3). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil yardım yapılmalıdır.

Deri reaksiyonları:

Deksketoprofen de dahil olmak üzere tüm NSAİİ'ler ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN)'i de içeren ve bazıları öldürücü olabilen ciddi deri advers olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar hiçbir belirti vermeden meydana gelebilir. Tedavi sürecinin erken döneminde hastalar bu reaksiyonlar için yüksek risk taşırlar. Tedavinin ilk ayı içinde reaksiyonların başladığı görülmektedir. Hastalara ciddi deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları bildirilmeli ve deri döküntüsü ya da aşırı duyarlılığın herhangi başka bir belirtisinde ilacın durdurulması gerektiği söylenmelidir.

Fertilite:

Diğer NSAİİ'ler gibi LEODEX PLUS dişi fertilitesine zarar verebilir. LEODEX PLUS'ın hamile kalmayı düşünen kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. Hamile kalmada sorun yaşayan veya kısırlık tedavisi alanlarda LEODEX PLUS tedavisine ara verilmelidir.

Gebelik:

Duktus arteriozusun erken kapanmasına yol açacağından, diğer NSAİİ gibi LEODEX PLUS'ın da gebeliğin geç dönemlerinde kullanılması önerilmez.

Önlemler:

Genel:

LEODEX PLUS, kortikosteroid yerine ya da kortikosteroid tedavisinin yetersizliğinde kullanılmaz. Kortikosteroidlerin aniden durdurulması hastalığın alevlenmesine yol açabilir.

Uzun süreli kortikosteroid tedavisi uygulanmakta olan hastalarda, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmişse, tedavinin idameli olarak azaltılması gerekir.

LEODEX PLUS'ın ateş ve inflamasyon azaltılmasındaki farmakolojik aktivitesi, bu diyagnostik belirtilerin varsayılan non-infeksiyöz, ağrılı durumların komplikasyonlarının izlenmesindeki faydasını azaltabilir.

LEODEX PLUS hematopoietik bozukluklar, sistemik lupus eritematozus veya mikst bağ dokusu hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hepatik etkiler:

NSAİİ kullanan hastaların % 15'e yakın bir bölümünde bir veya daha fazla karaciğer fonksiyon testi değerinde sınırdaki artışlar olabilir ve klinik çalışmalarda NSAİİ uygulanan hastaların yaklaşık % 1'inde dikkate değer ALT ve AST artışları (normalin üst sınırının yaklaşık üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Laboratuvar bulgularındaki bu değişimler ilerleyebilir, değişmeden kalabilir ya da tedaviye devam edilmesine rağmen geçici olabilir. NSAİİ'lerin kullanımı ile nadiren sarılık ve fatal fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği (bazıları ölümle sonuçlanan) gibi ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

LEODEX PLUS tedavisi uygulanırken karaciğer fonksiyon bozukluğu semptom ve/veya belirtileri görülen ya da karaciğer testleri anormal olan hastalar daha şiddetli hepatik reaksiyon oluşma kanıtı için değerlendirilmelidir. Eğer karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve bulgular meydana gelirse ya da sistemik belirtiler görülürse (döküntü, eozinofili gibi), deksketoprofen tedavisi durdurulmalıdır.

Hematolojik etkiler:

LEODEX PLUS veya diğer NSAİİ'leri kullanan hastalarda bazen anemi görülmektedir. Bunun nedeni; sıvı retansiyonu, gizli ya da geniş gastrointestinal kan kaybı veya eritropoiez üzerinde tam olarak tanımlanmamış bir etki olabilir. LEODEX PLUS'ın dahil olduğu NSAİİ'lerin uzun süreli olarak kullanan hastalarda aneminin herhangi bir belirti veya bulgusu görülmesine bile, hemogloblin ya da hematokrit değerleri düzenli olarak ölçülerek kontrol edilmelidir.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bu ajanların bazı hastalarda kanama süresini uzattığı görülmüştür. Aspirinin aksine, trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, daha kısa süreli ve reversibldir. LEODEX PLUS tedavisi uygulanan ve trombosit fonksiyonundaki değişikliklerin olumsuz etkileri bulunan hastalar (koagülasyon bozukluğu bulunan ya da antikoagülan uygulanan hastalar gibi) dikkatle izlenmelidir.

Önceden mevcut astım:

Astımlı hastalarda aspirine-duyarlı astım bulunabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, fatal olabilen ciddi bronkospazma yol açmaktadır. Bu tür hastalarda aspirin ve diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazmın da dahil olduğu çapraz reaktivite bildirildiğinden LEODEX PLUS kullanılmamalı ve önceden astımı olduğu bilinen hastalarda da dikkatli olunmalıdır.

Hastalar için bilgi

LEODEX PLUS, diğer NSAİİ'ler gibi, miyokard infarktüsü ya da felç gibi ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir ve bunlar hastanede yatma ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Ciddi kardiyovasküler olaylar uyarıcı semptomlar olmadan meydana gelebilir de, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, konuşmada pelteklik gibi belirti ve semptomlara dikkat etmeli ve bunlara benzer herhangi bir belirti ya da semptom görürlerse tıbbi yardım almalıdır. Hastalara bu izlemenin önemi vurgulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Bu sınıftaki diğer ilaçlar gibi LEODEX PLUS da rahatsızlığa ve nadiren, hastanede yatmayı gerektirebilen ve hatta öldürücü olabilen gastrointestinal ülser ve kanama gibi ciddi yan etkilere neden olabilir.

Ciddi gastrointestinal sistem ülserasyon ve kanaması, uyarıcı semptomlar bulunmadan da meydana gelebildiği için, doktorlar kronik tedavi uygulanan hastaları ülserasyon ve kanamanın belirti ve bulgularına dikkat etmeleri konusunda uyarmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemezi içeren herhangi bir belirti ya da semptom bakımından izlemeli ve onlara da bu izlemenin önemini bildirmelidirler (bkz. bölüm 4.4).

Deksketoprofen, diğer NSAİİ'ler gibi, eksfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz gibi hastanede yatmayı gerektiren ve hatta ölümcül olabilen, deride ciddi yan etkilere neden olabilir. Ciddi deri reaksiyonları uyarı olmadan meydana gelebilir de, hastalar deride döküntü ve vezikül, ateş ya da kaşınma gibi diğer aşırı duyarlılık belirti ve semptomlarına dikkat etmeli ve herhangi bir belirti ya da semptom görürlerse tıbbi yardım almalıdır. Hastalarda herhangi tip bir döküntü meydana gelirse ilacı hemen durdurmaları ve mümkün olduğunca çabuk doktorlarına danışmaları söylenmelidir.

Hastalara, açıklanamayan kilo artışı ya da ödem belirti ve semptomlarını hemen doktorlarına bildirmeleri söylenmelidir.

Hastalara hepatotoksisitenin uyarıcı belirti ve semptomları konusunda bilgi verilmelidir (örneğin; bulantı, yorgunluk hali, letarji, prurit, sarılık, sağ üst kadranda duyarlılık ve grip benzeri sendrom). Eğer bunlar meydana gelirse, hastalara tedaviyi durdurup hemen tıbbi yardım almaları söylenmelidir.

Hastalara, bir anafilaktoid reaksiyon meydana gelirse (örneğin; solunum güçlüğü, yüz ya da boğazda şişme) acil tıbbi yardım almaları da söylenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

LEODEX PLUS, diğer NSAİİ'ler gibi, hamileliğin son evrelerinde alınmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olacaktır.

Laboratuvar testleri

Ciddi gastrointestinal sistem ülserasyonları ve kanaması uyarı semptomları olmadan meydana gelebileceğinden, doktorlar gastrointestinal kanama belirti ve semptomlarını izlemelidir. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, anemi belirti ve bulguları bakımından uzun süreli LEODEX PLUS tedavisi uygulanan hastaların tam kan sayımı ve kimyasal profili periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Eğer karaciğer hastalığını gösteren klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar veya sistemik belirtiler (eozinofili, döküntü gibi) görülürse ve eğer anormal karaciğer testleri saptanır, bunlar devam eder ya da kötüleşirse, LEODEX PLUS durdurulmalıdır.

Tiyokolşikosid

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

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

Tiyokolşikosidin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

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

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

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tiyokolşikosid tedavisi kesilmelidir.

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'ler ile birlikte uygulanması sinerjik etkiyle gastrointestinal ülser ve kanama riskini arttırabilir.

Deksketoprofen aspirin ile birlikte uygulandığında proteine bağlanması azalır, ancak serbest deksketoprofen klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik anlamı bilinmemektedir. Yine de, diğer NSAİİ ile olduğu gibi, deksketoprofen ile aspirinin eşzamanlı uygulanması, yan etkilerdeki artış potansiyeli nedeniyle, genelde önerilmemektedir.

Antikoagülanlar:

NSAİİ'ler varfarin (bkz. bölüm 4.4) gibi antikoagülanların etkilerini, deksketoprofenin yüksek plazma proteini bağlanması, trombosit fonksiyonu inhibisyonu ve gastroduodenal mukozaya hasarı nedeniyle arttırabilir. Antikoagülanlar ile kombinasyon tedavisinden kaçınılamadığı durumlarda yakın klinik gözlemler yapılmalı ve laboratuvar değerleri izlenmelidir.

Varfarin:

Varfarin ile NSAİİ'lerin gastrointestinal kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi gastrointestinal kanama geçirme riski, her iki ilacı ayrı ayrı kullananlara oranla daha yüksektir.

Aspirin:

Deksketoprofen aspirinle 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 aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını arttırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Heparinler:

Hemoraji riskini artırır (trombosit fonksiyon inhibisyonu ve gastroduodenal mukozaya zarar verir).

Kortikosteroidler:

Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riski artışı vardır (bkz. bölüm 4.4).

Lityum:

NSAİİ'ler, plazma lityum düzeylerinde artış ve renal lityum klerensinde düşüş meydana getirmiştir. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu % 15 artmış ve renal klerens yaklaşık % 20 düşmüştür. Bu etkiye, renal prostaglandin sentezinin NSAİİ'ler tarafından inhibisyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, NSAİİ'ler ile lityum eşzamanlı uygulanınca bireyler lityum toksisitesi belirtileri için dikkatle izlenmelidir.

Metotreksat (haftada 15 mg veya daha fazla kullanımı):

Antiinflamatuvar ajanların renal klerensi azaltmasıyla metotreksatın hematolojik toksisitesi artmıştır. NSAİİ'lerin, tavşan böbrek dilimlerinde metotreksat birikimini kompetitif şekilde inhibe ettikleri kaydedilmiştir. Bu da metotreksat toksisitesini artırabileceklerini düşündürür. NSAİİ'lerin metotreksat ile eşzamanlı kullanımında dikkatli olmak gerekir.

Hidantoinler ve sülfonamidler:

Bu maddelerin toksik etkilerini arttırılabilir.

Dikkat gerektiren kombinasyonlar;

Diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, antibakteriyel aminoglikozidler ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri:

Deksketoprofen diüretiklerin ve antihipertansif ajanların etkisini azaltabilir. Böbrek fonksiyonları zayıf olan (örn., susuz kalan veya karaciğer fonksiyonları zayıf olan yaşlı hastalarda) bazı hastalarda siklooksijenaz ve ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistlerini veya antibakteriyel aminoglikozidler inhibe eden ajanlarla birlikte kullanımı renal fonksiyonların daha çok bozulmasına neden olabilir, bu durum genelde geri dönüşümlüdür. Bir diüretik ve deksketoprofenin birlikte reçetelendirildiği durumda hastanın

yeteri miktarda su aldığından emin olunması ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyon testinin izlenmesi önemlidir (bkz. bölüm 4.4).

Furosemid:

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözlemlerde deksketoprofenin bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkilerini azaltabileceği görülmüştür. Bu etkiye renal prostaglandin sentezi inhibisyonunun neden olduğu düşünülmüştür. NSAİİ'ler ile eşzamanlı tedavi sırasında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri ve diüretik etkililiğini saptamak için dikkatle izlenmelidir.

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 hastalar daha sık izlenmelidir.

Pentoksifilin:

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

Zidovudin:

NSAİİ'ler ile tedaviye başladıktan bir hafta sonra ağır aneminin eşlik ettiği retikülositler üzerinden artmış eritrosit toksisitesi görülür. NSAİİ'lerle tedaviye başlandıktan iki hafta sonra kan değerleri takip edilmelidir.

Sülfonilüre:

NSAİİ'ler sülfonilüre tedavilerini potansiyalize edebilirler. Sülfonilüre tedavisi görmekte olan hastalarda deksketoprofen kullanımı ile çok seyrek hipoglisemi rapor edilmiştir.

Göz önünde bulundurulması gereken kombinasyonlar;

Beta blokörler:

NSAİİ'ler renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu aracılığıyla görülen etkileri nedeniyle beta blokörlerin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Siklosporin ve takrolimus:

NSAİİ'ler 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 konjugasyonu bağlı olabilir ve deksketoprofen dozunun ayarlanmasını gerektirir.

Kardiyak glikozitleri:

Plazma glikozit konsantrasyonunu arttırabilir. NSAİİ'ler kalp yetmezliğini kötüleştirir, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) düşürebilirler.

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.

Tiyokolşikosid

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

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

Tiyokolşikosid antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Deksketoprofen ve tiyokolşikosid kombinasyonu ile pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır. Bu nedenle güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. 18 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LEODEX PLUS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

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

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 gastrosis ve kardiyak malformasyon ve düşük riskinde artışlar olduğunu göstermiştir. Kardiyak malformasyon riski % 1'den daha aşağıda olup yaklaşık % 1.5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavinin süresi ile artabileceğine inanılmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar prostaglandin sentez inhibitör kullanılması pre- ve post-implantasyon kaybının artmasına ve embriyo-fetal ölüme neden olduğunu göstermiştir. Organojenik süreçte hayvanlara verilen prostaglandin sentez inhibitörü kardiyovasküler dahil çeşitli malformasyonların insidansını arttırmıştır. Deksketoprofen trometamol ile yürütülen hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmemiştir.

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

Deksetoprofen gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde bütün prostaglandin sentez inhibitörleri fötusa etki edebilir;

- Kardiyopulmoner toksisite (arter kanallarının erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidroamniyoz ile birlikte böbrek yetmezliğine 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

Tiyokolşikosid

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

Sonuç olarak, LEODEX PLUS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Deksketoprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir. Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için, LEODEX PLUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LEODEX PLUS baş dönmesi, sersemlik, halsizlik, görme bozuklukları 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 kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda deksketoprofenin ve tiyokolşikosidin ayrı ayrı kullanımına bağlı olarak rapor edilen advers etkiler aşağıda listelenmiştir:

İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

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 sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek:

Larinks ödemi

Çok seyrek:
Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek:
Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:
Anksiyete, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

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

Göz hastalıkları

Çok seyrek:
Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:
Vertigo
Çok seyrek:
Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:
Palpitasyon
Çok seyrek:
Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan:
Yüz kızarması
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:

Gastrit, konstipasyon, ağız kuruluğu, flatulans

Seyrek:

Peptik ülser, peptik ülser kanaması veya perforasyonu

Çok seyrek:

Pankreatit

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek:

Hepatit

Çok seyrek:

Hepatoselüler hasar

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:

Cilt döküntüleri

Seyrek:

Ürtiker, akne, terlemede artış

Çok seyrek:

Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendromu), anjiyonörotik ödem, yüzde ödem, fotosensitivite reaksiyonlar, pruritus

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek:

Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek:

Poliüri, akut renal yetmezlik

Çok seyrek:

Nefrit veya nefrotik sendrom

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek:

Menstürel bozukluklar, prostatik bozukluklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan:

Yorgunluk, ağrı, asteni, rigor, kırgınlık

Seyrek:
Periferal ödem

Araştırmalar

Seyrek: Karaciğer fonksiyon testi anormallliği

Gastrointestinal: Genel olarak en sık görülen istenmeyen etkiler gastrointestinal rahatsızlıklardır. Özellikle yaşlılarda bazen ölümcül olabilen peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal kanama 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. Pankreatit çok nadir olarak bildirilmiştir.

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 infarktüs 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).

Daha nadir rapor edilen diğer advers reaksiyonlar şunlardır:

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

Karaciğer: Anormal karaciğer fonksiyonu, hepatit ve sarılık.

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

Hematolojik olaylar: Trombositopeni, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi.

Dermatolojik olaylar: Steven Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz dahil bülloz reaksiyonlar (çok nadir). Fotosensitivite.

Tiyokolşikosid

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Kaşıntı

Seyrek:

Ürtiker

Bilinmiyor:

Anjiyonörotik ödem gibi anafilaktik reaksiyonlar, I.M. uygulamayı takiben anafilaktik şok

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Somnolans

Bilinmiyor:

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

Kardiyak hastalıklar

Seyrek:

Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Diyare (bkz. bölüm 4.4), gastralji

Seyrek:

Bulantı, kusma

Hepatobilier hastalıklar

Bilinmiyor:

Sitolitik ve kolestatik hepatit (bkz. bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:

Alerjik deri reaksiyonu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers 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

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

a) Semptomlar

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

b) Terapötik önlemler

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

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

Renal ve karaciğer fonksiyonu yakından izlenmelidir.

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

Sık ya da uzamış konvülziyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir.

Hastanın klinik durumuna göre, başka tedbirler alınması gerekebilir.

Deksketoprofen trometamol vücuttan diyalizle uzaklaştırılabilir.

Tiyokolşikosid

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

Tedavi:

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Propiyonik asit türevleri ve santral etkili kas gevşetici ilaçlar

ATC Kodu: M01AE17 (deksetopropfen) ve M03BX05 (tiyokolşikosid)

Deksketoprofen

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

Non-steroid antiinflatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonu ile prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE1, PGE2, PGF2 α , 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.

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

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

Tiyokolşikosid

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

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

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

Deneyisel çalışmalarda oral, subkutan, intraperitoneal ve intramusküler uygulamalardan sonra tiyokolşikosidin antiinflatuvar ve analjezik etkileri olduğu anlaşılmıştır.

Ayrıca, elektroensefalografik (EEG) çalışmalar, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığını göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Deksketoprofen trometamol insanlarda oral uygulamadan 30 dakika sonra C_{maks} 'a ulaşılır. Besinlerle birlikte uygulandığında, eğri altındaki alan (EAA) değişmemesine karşın deksketoprofen trometamolün C_{maks} 'ı düşer ve absorpsiyon hızı azalır (artmış t_{maks}).

Oral uygulama sonrasında plazmada tiyokolşikoside rastlanmaz, yalnızca iki metabolitine rastlanır: farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955. Her iki metabolitin de maksimum plazma konsantrasyonları uygulamadan 1 saat sonra ortaya çıkar. 8 mg'lık tek bir oral tiyokolşikosid dozunun uygulanmasını takiben, SL18.0740'ın C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla 60 ng/mL ve 130 ng.saat/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür: C_{maks} yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15.5 ng.saat/mL (3 saate kadar) – 39.7 ng.saat/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

Dağılım:

Deksketoprofen trometamolün dağılım yarı ömrü, 0.35 saattir. Deksketoprofen plazma proteinlerine özellikle albümine 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.

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

Tiyokolşikosidin sanal dağılım hacmi ve sistemik klerensi yaklaşık olarak sırasıyla 43 L/saat ve 19 L/saattir.

Biyotransformasyon:

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

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

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

Eliminasyon:

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.

Radyolojik işaretli tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun % 79'una dışkıda, % 20'sine idrarda rastlanır. İdrarla veya feçesle değişmemiş halde tiyokolşikosid atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955 idrarda ve feçeste bulunur, ancak didemetil-tiyokolşisine yalnızca feçeste rastlanır. SL18.0740 metaboliti, tiyokolşikosidin oral uygulaması sonrasında 3.2-7 saat arasında değişen bir görünür yarılanma ömrü ile elimine edilir. SL59.0955 metabolitinin ortalama yarı ömrü yaklaşık 0.8 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

Tiyokolşikosidin doğrusal veya doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Deksketoprofen

Yaşlılar:

25 mg deksketoprofen trometamolün oral yolla verilmesinin ardından, genç gönüllülerle karşılaştırıldığında, yaşlı gönüllülerin EAA ve yarı ömür değerlerinde yaklaşık % 50'lik bir artış görülmüştür ve tek veya tekrar eden dozlardan sonra, klerenste % 40'lık bir düşüş görülmüştür; t_{maks} ve C_{maks} 'ta 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).

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta şiddette böbrek bozukluğu olan gönüllülerde, 12,5 mg deksketoprofen trometamolün tek dozunun alınmasının ardından, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sadece C_{maks} 'ta sırasıyla % 22 ve % 37 oranında artışlar gözlenmiştir. Genel olarak, böbrek yetersizliği olan hastalarda deksketoprofen için doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

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

Tiyokolşikosid
Veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Deksketoprofen

Geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesi ve immunofarmakoloji çalışmaları insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Fareler ve maymunlarda yürütülen kronik toksisite çalışmaları 3 mg/kg/gün dozu advers etki gözlenmemiş düzey olarak belirlenmiştir.

Deksketoprofenin yüksek dozda görülen başlıca istenmeyen etkisi gastrointestinal erozyonlar ve doza bağlı olarak oluşan ülserlerdir.

Tiyokolşikosid

Akut toksisite:

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

Kronik toksisite:

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

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

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

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

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksosite:

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

Majör glukurokonjüge metaboliti SL18.0740 bakterilerde gen mutasyonuna neden olmamıştır (Ames testi); buna karşılık *in vitro* kromozomal hasara (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18.0740'ın anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vitro* testte, tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha yüksek) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir.

Aglikon metaboliti (3 demetiltiyokolşisin – SL59.0955) *in vitro* kromozom hasarına (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vitro* testte, günde iki kez 8 mg'lık tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek maruziyetlerde gözlenmiştir.

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

Teratojenite:

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

Fertilite bozuklukları:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Kolloidal silikon dioksit
Gliserol distearat
Hidroksipropil metil selüloz
Propilen glikol
Titanyum dioksit
Talk
Sarı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 14 tablet içeren opak beyaz PVC/LDPE/PVDC/ALU folyo blisterlerde, kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad.No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: (212) 365 15 00
Faks: (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

2014/726

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi: 30.04.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ