Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/434/indexpa-sr-75-300-mg-film-kapli-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M01AE17

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İNDEXPA SR 75/300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Deksketoprofen*	75 mg
Parasetamol	300 mg

(75 mg deksketoprofen'e eşdeğer 110,64 mg deksketoprofen trometamol)

Yardımcı maddeler:

Laktoz Anhidrus DC	41,86 mg
Lesitin (soya) (E322)	0,525 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SR Film kaplı tablet.

Beyaz renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler (nüveler, iki katmanlı tablet).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Ağrının cinsine ve şiddetine göre önerilen doz günde 1 kez 1 İNDEXPA SR 75/300 mg film kaplı tablettir.

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

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle, günlük alınan parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir.

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.
İNDEXPA SR, uzun süreli kullanım için düşünülmemelidir ve tedavi semptomatik dönem ile sınırlandırılmalıdır.

Uygulama şekli:
İNDEXPA SR oral kullanım içindir.

İNDEXPA SR tercihen yemekle birlikte ya da yemekten sonra alınmalıdır. Ancak, yiyeceklerle birlikte uygulama ilacın absorpsiyon hızını geciktirdiği için akut ağrı durumunda yemeklerden en az 30 dakika önce alınması önerilir.

Tabletler bir bardak (150 ml) su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:
Hafif derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda İNDEXPA SR'ın içeriğindeki deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg olmalıdır. Bu nedenle İNDEXPA SR böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastaların İNDEXPA SR'ın içeriğindeki deksketoprofen tedavisine düşük dozlarda (deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg olmalı) başlaması ve hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle İNDEXPA SR karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
İNDEXPA SR'ın çocuklarda ve adölesanlarda yapılmış çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. 18 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastaların İNDEXPA SR'ın içeriğindeki deksketoprofen tedavisine dozaj aralığının en düşüğünden (deksketoprofen toplam günlük doz 50 mg) başlanması önerilir. Bu nedenle İNDEXPA SR'ın yaşlı hastalarda kullanımı önerilmemektedir.
Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ ilaç) ile tedavi sırasında GİS kanaması için hastaların düzenli olarak izlenmesi gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İNDEXPA SR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Deksketoprofene, diğer NSAİ ilaçlara, parasetamole veya İNDEXPA SR'ın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, İNDEXPA SR da asetilsalisilik asit veya diğer prostaglandin sentetaz enzimini inhibe eden NSAİ ilaç kullanımı ile astım krizleri, ürtikerleri ve akut nezleleri alevlenen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİ ilaçların kullanımı ile şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar oluştuğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Anafilaktoid reaksiyonlar ve Önceden var olan astım).
- Aktif veya şüpheli peptik ülseri/kanaması olan hastalarda veya tekrarlayan peptik ülser/kanama (kanıtlanmış ülserleşme veya kanamanın iki veya daha fazla farklı episodu) veya kronik dispepsi öyküsü olan hastalarda,
- Bir önceki NSAİ ilaç tedavisi ile ilgili olarak gastrointestinal kanama veya delinme öyküsü olan hastalarda,
- Gastrointestinal kanama veya diğer aktif kanamaları veya kanama bozukluğu olan hastalarda,
- Parasetamol içeren başka bir ilaç kullanan hastalarda,
- Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda,
- Bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda,
- Şiddetli kalp yetersizliği olan hastalarda,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda,
- Gebeliğin üçüncü trimesteri boyunca ve laktasyon döneminde (bkz. Bölüm 4.6).
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim (G6PD) aktivitesi düşük olan hastalarda,
- Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İNDEXPA SR 0,525 mg soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deksketoprofen

Çocuklarda ve adölesanlarda kullanım güvenilirliği tespit edilmemiştir.

Alerjik durum hikayesi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (CV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma gösterilmiştir. COX-2 selektif ve non-selektif tüm NSAİ ilaçlarla benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek bir risk altında olabilir. NSAİ ilaç tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta böyle olay gelişimlerine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptom ve/veya belirtileri ile bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİ ilaç kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİ ilaçların aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olay görülme riskini arttırmaktadır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen COX-2 selektif bir NSAİ ilaç üzerinde gerçekleştirilen iki büyük, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, deksketoprofen de hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olabilir. Tiazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİ ilaçları kullanırlarken diüretik tedavi yanıtları bozulabilir. Deksketoprofen de

dahil, NSAİ ilaçlar hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Deksketoprofen tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:
Deksketoprofen dahil NSAİ ilaçlar ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle, İNDEXPA SR sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

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

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİ ilaç dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve doktorlar NSAİ ilaç tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli

olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenilirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı ve ek bir tedaviye başlanmalıdır. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİ ilaç tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİ ilaçları içermeyen alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Renal etkiler:
Uzun süreli NSAİ ilaç kullanımı renal papiler nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Böyle hastalarda NSAİ ilaç uygulanması prostaglandin formasyonunda ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da aşikar renal dekompansasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyona sebep olma riski en yüksek olan hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulması, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. NSAİ ilaç tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

İlerlemiş böbrek hastalıkları:
Deksketoprofenin ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda İNDEXPA SR tedavisi önerilmemektedir. Eğer İNDEXPA SR tedavisi başlatılmışsa, hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:
Diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi, deksketoprofen ile de ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. İNDEXPA SR, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİ ilaç kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gösteren astımlı hastalarda oluşmaktadır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Önceden var olan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Deri reaksiyonları:
Deksketoprofen de dahil olmak üzere NSAİ ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir eksfolyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizi de içeren ve bazıları öldürücü olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ciddi olaylar uyarı olmaksızın

oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk meydana geldiğinde deksketoprofen kullanımı durdurulmalıdır.

Hamilelik:
Gebeliğin geç dönemlerinde diğer NSAİ ilaçlar gibi deksketoprofen de kullanılmamalıdır, çünkü duktus arteriozusun (anne karnında açık olup doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken kapanmasına neden olabilir.

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

Önlemler:
Genel:
Deksketoprofenin kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosterodin aniden durdurulması hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.
İNDEXPA SR'ın içeriğindeki deksketoprofenin [ateş ve] inflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarını tanıda kullanılan bu tanısal belirtilerin faydasını azaltabilir.

Hepatik etkiler:
Deksketoprofen de dahil olmak üzere NSAİ ilaç alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİ ilaçlar ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST aktivitelerinde dikkate değer artışlar (normal düzeyin üst sınırının üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Deksketoprofen ile uzun süreli tedavi sırasında, bir ihtiyat tedbiri olarak, karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerekir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat

eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse İNDEXPA SR ile tedavi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler:
Deksketoprofen de dahil olmak üzere NSAİ ilaç alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. İNDEXPA SR da dahil olmak üzere NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

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

Önceden var olan astım:
Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölümle sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİ ilaçların arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktiflik bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara İNDEXPA SR verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Parasetamol

- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.
- Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.
- Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

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 ağırlaşırsa, yeni belirtiler ortaya çıkarsa veya ağrılı bölge kızarıp şişerse,
- İlaç ateş için alınıyorsa: Ateş 3 günden fazla sürerse, hastalık ağırlaşırsa 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.

Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.
Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması esnasında serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde bir yükselme meydana gelebilir.

Hepatik oksidatif stresi arttıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan, terapötik dozlarda parasetamolle eşzamanlı ilaç kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hastada, hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.

Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.
Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol içeren diğer ilaçların İNDEXPA SR ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

3 – 5 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması tavsiye edilir.

Laktoz uyarısı
İNDEXPA SR 41,86 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Deksketoprofen
Aşağıdaki etkileşmeler genelde tüm NSAİ ilaçlar için geçerlidir:

Önerilmeyen Kombinasyonlar:
- İki ya da daha çok NSAİ ilacın (asetilsalisilik asit dahil) eşzamanlı kullanılmasından, advers olay riskini arttırabileceği için, kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
- Varfarin: Varfarin ve NSAİ ilaçların Gİ kanamalar üzerindeki etkisi sinerjistik özelliktedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi Gİ kanama geçirme riski, bu iki ilacı tek başlarına kullanan hastalara göre daha yüksektir.
- Aspirin: Deksketoprofen aspirinle birlikte verildiğinde, serbest deksketoprofen klerensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, deksketoprofen ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını arttırdığından, genellikle önerilmemektedir.
- Heparinler: Hemoraji riski artar (trombosit fonksiyonu inhibisyonu ve gastroduodenal mukoza hasarına bağlı olarak). Eğer kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir.
- Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riski artışı vardır (bkz. Bölüm 4.4).

- Lityum: NSAİ ilaçlar plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİ ilaç tarafından inhibe edilmesine bağlanmaktadır. Dolayısıyla, NSAİ ilaçlar ve lityum eşzamanlı olarak verildiğinde hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir.
- Metotreksat: NSAİ ilaçların tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, bunların metotreksat toksisitesini arttırabileceğini gösterir. NSAİ ilaçlar metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır.
- Hidantoinler ve sulfonamidler: Bu bileşiklerin toksik etkileri artabilir.

Dikkat Gerektiren Kombinasyonlar:

– ADE-inhibitörleri: Mevcut raporlarda, NSAİ ilaçların ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ADE-inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır.
– Furosemid: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, deksketoprofen kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİ ilaçlarla eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Renal etkiler) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.
– Metotraksatın 15 mg/hafta'dan daha düşük dozlarda kullanılması: Genellikle antiinflamatuvar bileşiklerle renal klerensinin azaltılmasına bağlı olarak metotreksatın hematolojik toksisitesi artar. Kombinasyonun ilk haftalarında kan sayımı haftalık olarak izlenmelidir. Renal fonksiyonların hafifçe bozulmuş olduğu durumlarda ve aynı zamanda yaşlılarda da izlem arttırılmalıdır.
– Pentoksifilin: Kanama riskinde artış. Klinik izleme arttırılmalı ve kanama zamanı daha sık kontrol edilmelidir.
– Zidovudin: NSAİ ilaç alımına başlandıktan bir hafta sonra oluşan şiddetli anemi ile retikülositler üzerindeki etkiyle kırmızı hücre toksisitesinde artma riski. NSAİ ilaçlar ile tedaviye başladıktan bir iki hafta sonra tam kan sayımı ve retikülosit sayısı kontrol edilmelidir.
– Sulfonilüreler: NSAİ ilaçlar, sulfonilüreleri plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak hipoglisemik etkilerini arttırabilirler.

Göz Önünde Bulundurulması Gereken Kombinasyonlar:

- Beta-blokörler: Bir NSAİ ilaç ile tedavi, prostaglandin sentezini inhibe ederek beta-blokörlerin antihipertansif etkilerini azaltabilir.
- Siklosporin ve takrolimus: NSAİİ'lerin renal prostaglandin aracılı etkileriyle nefrotoksisite artabilir. Kombinasyon tedavisi süresince renal fonksiyonlar hesaplanmalıdır.
- Trombolitikler: Deksketoprofenin trombolitikler ile eş zamanlı kullanımı, kanama riskinde artışa neden olabilir.
- Antitrombosit ajanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskinde artış (bkz. Bölüm 4.4).
- Probenesid: Probenesid ile eş zamanlı kullanım, deksketoprofenin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Probenesid ile deksketoprofen arasındaki bu etkileşim, renal tubüler sekresyon bölgesindeki inhibitör bir mekanizmaya ve glukuronokonjugasyona bağlı olabilir ve deksketoprofen dozunun ayarlanmasını gerektirir.
- Kardiyak glikozidler: NSAİ ilaçlar kalp yetmezliğini kötüleştirebilir, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) düşürebilir ve plazma glikozit seviyelerini arttırabilir.
- Mifepriston: Prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin, teorik olarak mifepristonun etkinliğini değiştirmesi riski taşıdığından, NSAİ ilaçlar mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.
- Kinolon Antibiyotikler: Hayvan çalışmaları ile elde edilen veriler, NSAİ ilaçlar ile birlikte yüksek dozda kinolon alımının, konvülsiyon gelişme riskini arttırabileceğini göstermektedir.

Parasetamol

- Propantelin gibi, gastrik boşalmada gecikmeye yol açan ilaçlar, parasetamolün daha yavaş absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir gecikmeye neden olabilirler.
- Metoklopramid gibi, gastrik boşalmanın hızlanmasına yol açan ilaçlar, parasetamolün daha hızlı absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir hızlanmaya neden olabilirler.
- Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin gibi, karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan ilaçların, tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla bile

eşzamanlı kullanılması, karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda olsa bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

- Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla, bu ilacın toksisite riskini arttırabilir.
- Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamini-bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, "Uluslararası Normalleştirilmiş Oran" (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı, oral antikoagülan kullanan hastalar, parasetamolü tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli kullanmamalıdır.
- 5-hidroksitriptamin serotonin tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim yoluyla, parasetamolün analjezik etkisini tamamen inhibe edebilir.
- Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin)'in eşzamanlı kullanılması, akyuvar hücresi sayısında azalmaya (nötropeni) yönelik eğilimini arttırır. Bundan ötürü, tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum* –sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.
- Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün absorbsiyon hızı azalabilir.

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/D (3. trimester)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Deksketoprofen

Prostaglandin sentezi inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetüs gelişimini ters yönden etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken dönemlerinde prostaglandin sentez inhibitörünün kullanımından sonra düşük ve kalp malformasyonları ve gastroşizis riskinde artış konusunda endişeleri arttırmıştır. Kardiovasküler malformasyonlar

için mutlak risk % 1'den az bir orandan yaklaşık olarak % 1,5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavi süresi ile birlikte arttığına inanılmaktadır. Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulamasının, implantasyon öncesi ve sonrası kayıp ve embriyo fetal ölümde artışa neden olduğu gösterilmiştir. İlave olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentez inhibitörü verilmiş hayvanlarda kardiyovasküler dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidansının artışı bildirilmiştir. Gene de, deksketoprofen trometamol ile yapılan hayvan çalışmaları reprodüktif toksisite göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Parasetamol
Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, parasetamolün gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde istenmeyen etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Yine de gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Deksketoprofen
Deksketoprofen gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.
Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, deksketoprofen trometamol açık bir şekilde gerekli olmadığı takdirde verilmemelidir. Eğer deksketoprofen trometamol, gebe kalmaya çalışan veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde olan bir kadın tarafından kullanılıyorsa, doz olabildiğince düşük tutulmalı ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır.
Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan üreme ile ilgili çalışmalarda gelişimsel anormalliklere dair kanıtlar yoktur. Bununla birlikte, hayvan üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabı öngöremeyebilir. Hamile kadınlarda iyi kontrollü ve yeterli klinik çalışmalar yoktur.
Gebeliğin üçüncü trimesteri süresince, bütün prostaglandin sentez inhibitörleri fetüste aşağıdaki etkileri yapabilir:

- oligohidroamniyoz ile böbrek yetmezliğine neden olabilecek böbrek disfonksiyonu;
- fetal kardiyovasküler sistem (kapalı duktus arteriozus) üzerinde, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların bilinmeyen etkileri nedeniyle hamilelik süresince (özellikle hamileliğin son evrelerinde) kullanımından sakınılmalıdır.

Gebeliğin sonunda anne ve yenidoğan:

- kanama zamanının uzama olasılığı, çok düşük dozlarda bile meydana gelebilecek bir antiagregan etki;

– gecikmiş veya uzamış doğum eylemine neden olabilen uterus kontraksiyonu inhibisyonu.

Parasetamol

Parasetamolün terapötik kullanımı hakkında yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, bu ilacın gebelik veya fetal/neonatal gelişme üzerinde olası istenmeyen etkileri konusunda önemli bir endişeye yol açmamaktadır. Gebelikte doz aşımı konusunda toplanan prospektif veriler de malformasyon riskinde bir artış göstermemiştir.

Ancak, gebelik döneminde parasetamolün uzun bir süreyle, yüksek dozlarda ya da başka ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılması tavsiye edilmemektedir. Bu tür durumlarda güvenli kullanılabileceği teyit edilmemiştir.

Parasetamol, gebelik döneminde yalnızca doktor tavsiyesi ile ve ilacın risk/fayda oranı göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Bugüne kadar yapılan sınırlı çalışmalarda, anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda NSAİ ilaç görülebilmekle birlikte, İNDEXPA SR'ın içeriğindeki deksketoprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektir. İNDEXPA SR'ın içeriğindeki parasetamol ise anne sütü ile atılmasına rağmen emzirenlerde kontrendike olduğuna dair veri yoktur. Ancak İNDEXPA SR, içeriğindeki deksketoprofenden dolayı emzirme esnasında kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

İNDEXPA SR'ın içeriğindeki deksketoprofen trometamolün diğer NSAİ ilaçlarla birlikte kullanımı fertiliteyi etkileyebilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalmakta zorlanan veya infertilite açısından araştırılan kadınlarda deksketoprofen trometamolün kesilmesi düşünülmelidir. İNDEXPA SR'ın içeriğindeki parasetamolün oral kullanımı hakkında yapılan üreme çalışmalarından derlenen verilerde, herhangi bir malformasyon veya fetotoksisite bulgusu tespit edilmemiştir. Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İNDEXPA SR, içeriğindeki deksketoprofenden dolayı zorunlu olmadığı sürece gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılmamalıdır.

Sıçanlarda NSAİ ilaçlarla yapılan çalışmalarda prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçlarda olduğu gibi; artmış bir distozi, gecikmiş doğum ve yaşam süresi kısalmış yavrular meydana

gelmiştir. İNDEXPA SR'ın hamile kadınlarda üreme ve fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İNDEXPA SR sersemlik, baş dönmesi, uyuklama, halsizlik ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Etkilenmesi halinde, hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Deksketoprofen

Klinik araştırmalarda deksketoprofen trometamol ile en azından olası ilişkili olabileceği bildirilen istenmeyen etkilerle, deksketoprofen trometamolün pazara verilmesinden sonra bildirilmiş olan istenmeyen etkiler aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: İnsomnia, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik, somnolans

Seyrek: Parestezi, senkop

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Çok seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar

Çok seyrek: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüz kızarması

Seyrek: Hipertansiyon

Çok seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastenal hastalıklar

Seyrek: Bradipne

Çok seyrek: Bronkospazm, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Gastrit, konstipasyon, ağız kuruluğu, flatulans

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

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatoselüler hasar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt döküntüleri

Seyrek: Ürtiker, akne, terlemede artma

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

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Poliüri

Çok seyrek: Nefrit veya nefrotik sendrom

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Menstrüel bozukluklar, prostatik bozukluklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Seyrek: Periferal ödem

Araştırmalar

Seyrek: Karaciğer fonksiyon testi anormalliği

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

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

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

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, aşağıdaki istenmeyen etkiler görülebilir: Sistemik lupus eritematozus veya karışık bağ dokusu hastalığı olanlarda özellikle daha fazla görülebilen aseptik menenjit; hematolojik reaksiyonlar (purpura, aplastik ve hemolitik anemi ve nadir olarak agranülositoz ve medüller hipoplazi), Steven Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil bülloz reaksiyonlar (çok nadir) ve fotosensivite.

Klinik çalışma ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİ ilaçların kullanımının (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) arteriyel trombotik olayların (özellikle miyokard enfarktüsü

veya inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. (bkz. Bölüm 4.4).

Daha nadir rapor edilen diğer advers reaksiyonlar şunlardır:
Renal: İnterstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli biçimlerde nefrotoksisite

Karaciğer: Anormal karaciğer fonksiyonu, hepatit ve sarılık

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

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

Dermatolojik olaylar: Steven Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil bülloz reaksiyonlar (çok nadir), fotosensivite

Parasetamol
Aşağıda belirtilen bu istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Bu sebeple sıklık bilgisi verilmesi mümkün değildir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyon ve anafilaktik şok

Sinir sistemi hastalıkları
Baş dönmesi, somnolans

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Mide bulantısı, kusma, mide rahatsızlıkları, diyare ve karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıklar

Hepatik bozukluklar, hepatit ve aynı zamanda doza bağımlı hepatik yetmezlik, hepatik nekroz (fatal neticeler de dahil). Parasetamolün onaylanmamış kronik kullanımı, fatal neticeleri de olan hepatik siroza ve hepatik fibroza yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Deri döküntüsü, prürit, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, fiks ilaç erüpsiyonu, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal neticeler de dahil)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Özellikle doz aşımında renal hasarlar

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Deksketoprofen

Deksketoprofen trometamolün aşırı doz semptomları bilinmemektedir. NSAİ ilaçlar ile ilişkili olarak şunlar gözlemlenmiştir:

Semptomlar:

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

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 alımdan sonra en az dört saat gözlenmelidir.

Sık ya da uzamış konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir.

Hastanın klinik durumuna göre, başka tedbirler alınması gerekebilir.
Deksketoprofen trometamol vücuttan diyalizle uzaklaştırılabilir.

Parasetamol

Yetişkinlerde 10 gram üzerinde kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrektir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. ^{14}C-aminopirinden sonra $^{14}CO_2$ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir.
Parasetamole bağlı fulminan karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

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

Tedavi:

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorbsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına

kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir.
Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol doz aşımını takiben gelişebilecek fulminan karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

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, non-steroid antiinflamatuvar ilaç grubuna (M01A) dahil analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır.

Non-steroid antiinflamatuar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, ve PGD_2 ve aynı zamanda prostasiklin PGI_2 ve tromboksanları (TxA_2 ve TxB_2) oluşturan, araşidonik asidin siklik endoperoksitlere, PGG_2 ve PGH_2, transformasyonunun inhibisyonu söz konusudur. Ayrıca, prostaglandin sentezinin inhibisyonu, kinin gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, direkt etkiye ilaveten indirekt bir etkiye de neden olur.

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

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

Parasetamol

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

Parasetamolün analjezik etkisinin mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Parasetamol etkisini genelde santral sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ederek ve daha düşük oranda ağrı-uyarı oluşumunu bloke ederek periferik etki yoluyla gösterir. İlacın periferik etkisi, prostaglandin sentezinin inhibisyonuna ya da ağrı reseptörlerini mekanik veya kimyasal stimülasyonlara karşı duyarlı hale getiren diğer maddelerin sentezinin veya etkilerinin inhibisyonuna da bağlı olabilir.

Parasetamol antipiretik etkisini hipotalamusta bulunan termoregülatuvar merkez üzerinde, ciltte artan kan akımı, terleme ve ısı kaybına yol açan periferik vazodilatasyon oluşturarak gösterir. Bu merkezi etki, muhtemelen hipotalamusta prostaglandin sentezinin inhibisyonunu da içerir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deksketoprofen

Emilim:

Deksketoprofen trometamolün insanlara oral uygulanmasından 30 dakika sonra (aralık 15-60 dakika) C_{maks}'a ulaşır. Yiyeceklerle birlikte uygulandığında, EAA (eğri altında kalan alan) değişmemekte, buna karşın deksketoprofen trometamolün C_{maks}'ı düşmekte ve absorpsiyon hızı gecikmektedir (artmış t_{maks}).

Dağılım:

Deksketoprofen trometamolün dağılım yarılanma-ömrü 0.35 saattir. Plazma proteinlerine yüksek bağlanma (%99) gösteren diğer ilaçlarda olduğu gibi dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 l/kg'dan düşüktür.

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 olmadığının gözlenmesi, ilaç birikiminin oluşmadığına işaret etmektedir.

Eliminasyon:

Deksketoprofen trometamolün eliminasyon yarı-ömrü değeri 1.65 saattir. Deksketoprofenin başlıca eliminasyon yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılımdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Parasetamol

Emilim:

Parasetamol, oral yoldan alındıktan sonra başlıca ince barsaklardan pasif difüzyon ile hızla ve tamamen absorbe olur. Mide boşalma hızı, oral yoldan uygulanan parasetamolün emilimi için hız sınırlayıcı basamaktır. İlaç, alındıktan 0,5 saat – 1,5 saat sonra maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Değişen oranlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımın uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanımı, 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1-2 g'lık (tablet formu) dozdan sonra %90'a yükselir.

Dağılım:

Parasetamol vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Tahmini dağılım hacmi 0,95 L/kg'dir. Çocuklarda ve yeni doğanlarda da dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür.

Biyotransformasyon:

Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize olur.

Karaciğer ve böbrekte genellikle, sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemi (temel olarak CYP2E1 ve CYP3A4) ile hidroksilli metabolitler üretilir (N-asetil-p-benzokinonimin). Konjugasyon ile detoksifiye edilmekle birlikte, parasetamol doz aşımını takiben birikerek doku hasarına sebep olabilir.

Uygulanan parasetamolün %10'u, minör bir yolakla, CYP sistemi ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit, indirgenmiş glutatyonla hızlıca konjüge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları olarak atılır. Yüksek miktarda parasetamol kullanıldığında hepatik glutatyon tükenir ve hepatosit içinde asetamidokinon birikimine neden

olur. Biriken bu asetamidokinon, yaşamsal hepatoselüler makromoleküllere kovalan olarak bağlanır ve doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.
Çocuklarda (3-10 yaş) ve yeni doğanlarda (0-2 gün) parasetamolün başlıca metaboliti parasetamol sülfattır.

Eliminasyon:
Oral yolla alındıktan sonra ilacın plazma yarılanma ömrü 1,5 – 2,5 saat arasındadır. Parasetamolün %80'inden fazlası 24 saat içinde elimine olur. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda bu eliminasyon gecikir.
Karaciğerde enzimatik transformasyondan sonra, parasetamol, esas olarak glukuronik asit ve sülfürik asit konjugatları formunda ve sadece böbrekler kanalıyla elimine olur. İlacın sadece yaklaşık %1'i - %3'ü serbest ana madde formunda atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri deposu tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da, karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler.
Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

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 C_{maks}'da sırasıyla %22 ve %37 oranında artışlar gözlenmiştir. Genel olarak, böbrek yetersizliği olan hastalarda deksketoprofen için doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

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

Geriyatrik popülasyon:

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; T_{maks} ve C_{maks}'da bir değişim meydana gelmemiştir. Tekrar eden dozları takiben plazmada önemli oranda ilaç birikimi gözlenmese de yaşlı hastalardaki böbrek yetersizliğinde, bu popülasyon için dikkatli bir doz ayarlaması gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Parasetamol

Böbrek yetmezliği:

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 yetmezliği:

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 laboratuar 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 (NAPQİ) rastlanmaz.

Geriyatrik popülasyon:

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

5.3.Klinik öncesi güvenlik verileri

Deksketoprofen

Preklinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, üreme toksisitesi ve immünofarmakolojinin klasik çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir. Fareler ve maymunlar üzerinde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında, Advers Etki Gözlemlenmemiş Düzey (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) 3 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir. Yüksek dozlarda gözlenen başlıca istenmeyen etki doz-bağımlı olarak gelişen gastrointestinal erozyonlar ve ülserlerdir.

Parasetamol

Akut toksisite:

Parasetamol yetişkin sıçanlara ve kobaylara oral yoldan verildikten sonra hafif toksik olduğu saptanmıştır. Farelerde ve yenidoğan sıçanlarda önemli oranda daha fazla toksik olmasının sebebi ise, muhtemelen, farelerde maddenin farklı bir metabolizmasının bulunması ve yenidoğan sıçanlarda hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olmasıdır. Köpeklere ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bundan dolayı, bu hayvan cinslerinde bir oral LD_{50} tespit etmek olanaksız olmuştur.

Kronik toksisite:

Toksik dozların verilmesinden sonra, deney hayvanlarında, daha yavaş bir kilo artışı, daha sık diürez, asidüri ve dehidratasyon ve ayrıca, enfeksiyonlara duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza iritasyonu gözlemlenmiştir.

Mutajenik ve tümörojenik potansiyeli:

Sıçanlarda, hepatotoksik doz seviyelerinde potansiyel bir genotoksisite gözlemlenmiş ve bu bulgu, bir doğrudan DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak izah edilmiştir. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir. Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine işaret eden herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur. Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu elde edilmemiştir.

Üreme toksisitesi:

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlemlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir. Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Starch RX 1500

PVPK-30

Magnezyum stearat

HPMC 4000 SR

Laktoz Anhidrus DC

Kolloidal silikon dioksit

Opadry II 85G18490 White içeriği;

- Titanyum dioksit (E171)
- Talk
- Makrogol/Peg 3350
- Lesitin (soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3.Raf ömrü

24 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 20 SR film kaplı tablet PVC/ PVDC/ Aluminyum blister içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.
General Ali Rıza Gürcan Cad.
Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm
No: 2/2 Güngören/İSTANBUL
Telefon: 0 212 481 20 95
Faks: 0 212 481 20 95
e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

251/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.05.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ