

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEKSİT 25 mg/8 mg 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

Tablet

Sarımsı, yuvarlak, düz çentikli tablet görünümündedir. Çentik, tabletin 2 eşit parçaya bölünmesini kolaylaştırmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DEKSİT 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

Önerilen ve günlük maksimum doz, her 12 saatte bir (günde 2 kez) bir tablet (25 mg / 8 mg) yani bir günde en fazla 2 (50 mg/16 mg deksketopropen/tiyokolşikosid/gün) tablettir.

Önerilen tedavi süresi 5-7 gündür, toplam tedavi süresi ardışık 7 gün ile sınırlıdır. Önerilen dozların aşılmasından veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Tabletler tok karnına bir bardak su (150 mL) ile birlikte alınmalıdır.

Ağız yolu ile uygulamayı takiben diyare ortaya çıkarsa tedaviye son verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Deksketoprofen

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

Hafif veya orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar tedaviye düşük dozlarda (50 mg toplam günlük 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 deksetoprofenin güvenliliği ve etkililiğini belirlemeye yönelik çalışma yapılmadığından, 18 yaşından küçüklerde kullanımı önerilmemektedir.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosidin 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

DEKSİT, 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Deksketoprofen

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

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

DEKSİT aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Deksketoprofene, tiyokolşikoside, diğer NSAİİ'lere veya DEKSİT'in içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Gevşek paralizide, adale hipotonisinde,
- Kanama problemleri olan ve antikoagülan ilaç kullanan hastalarda,
- Gastrointestinal kanama veya diğer aktif kanamaları veya kanama bozukluğu olan hastalarda,
- Aktif veya şüpheli peptik ülseri/kanaması olan hastalarda veya tekrarlayan peptik ülser/kanama (kanıtlanmış ülserleşme veya kanamanın iki veya daha fazla farklı epizodu) veya kronik dispepsi öyküsü olan hastalarda,
- Bir önceki NSAİİ tedavisi ile ilgili olarak gastrointestinal kanama veya delinme öyküsü olan hastalarda,
- Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda,
- Bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda,
- Şiddetli kalp yetersizliği olan hastalarda,
- Orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda,
- Koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde (bkz. Bölüm 4.4),
- Tüm gebelik ve laktasyon süresince,
- Çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6),
- 18 yaş ve altındaki hastalarda,
- Aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alımı sonucunda astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon öyküsü olan hastalar tarafından kullanılmalıdır. 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.

DEKSİT TABLET 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 adolesanlarda deksketoprofenin kullanım güvenilirliği tespit edilmemiştir.

Alerjik durum hikayesi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

DEKSİT'in seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile eş zamanlı olarak kullanımından kaçınılmalıdır. Semptomları kontrol etmekte gerekli olan en kısa süre için etkili olan en düşük dozu kullanılarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Gastrointestinal (Gİ) etkiler-Gİ ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:

Deksketoprofen dahil NSAİİ'ler, mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi ölümcül olabilen ciddi Gİ advers etkilere neden olabilir. Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay geliştiren her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, büyük kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2 ila %4'ü arasında meydana geldiği görülmektedir. Bu eğilimler kullanım süresinin uzaması

ile devam eder ve hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay geliştrime olasılığını artırır. Ne var ki, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama geliştirme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. Ülser hikayesine ek olarak yapılan çalışmalarda, Gİ kanama riskini arttırabilecek aşağıdakiler gibi birlikte uygulanan bir çok tedavi ve komorbiditeye yol açabilecek bir çok durum tanımlanmıştır: oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla (varfarin) veya antitrombosit ajanlarla (aspirin) tedavi, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması. Fatal Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve genel sağlık durumu bozuk hastalar tarafından bildirilmiştir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi uygulanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir.

Gİ sistemle ilişkili bir advers olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİİ dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve doktorlar NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ile kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenilirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı ve ilave bir tedaviye başlanmalıdır. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Uyarıcı semptomlar veya ciddi Gİ olay öyküsü olsun veya olmasın, tedavinin herhangi bir aşamasında, ölümcül olabilen Gİ kanama, ülserasyon veya perforasyon, tüm NSAİİ'ler ile bildirilmiştir. DEKSİT alan hastalarda Gİ 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 deksketoprofen trometamol 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 arttırabileceğinden (bkz. Bölüm 4.8) dikkatli bir şekilde verilmelidir.

Bu hastalarda ve aynı zamanda eş zamanlı düşük doz asetilsalisilik asit veya gastrointestinal kanama riskini artırması muhtemel diğer ilaçların kullanımının gerektiği hastalarda, koruyucu ajanlar (örn. misoprostol veya proton pompası inhibitörü) ile birlikte ilave tedavi düşünülmelidir.

Gastrointestinal toksisite öyküsü olan hastalar, özellikle de yaşlılar, normal olmayan abdominal semptomları (özellikle gastrointestinal kanamayı) özellikle tedavinin başlangıç evresinde bildirmelidir.

Ülserasyon veya kanama riskini arttırabilecek oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit gibi antitrombosit ilaçları 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:

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinler renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Böyle hastalarda NSAİİ uygulanması prostaglandin formasyonunda ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da aşikar renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Bu tür bir risk altındaki hastalar, böbrek fonksiyonları yetersiz, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve

anjyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

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

İlerlemiş böbrek hastalıkları:

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

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Çok sayıda selektif COX-2 ve non-selektif NSAİİ ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma gösterilmiştir. COX-2 selektif ve non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek bir risk altında olabilir. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovaskülersemptom 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, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'nin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görülme riskini arttırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen COX-2 selektif bir NSAİİ üzerinde gerçekleştirilen iki büyük, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (bkz. Bölüm 4.3).

Kontrol edilemeyen hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı tanısı konan, periferal arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli bir şekilde düşünöldükten sonra DEKSİT ile tedavi edilmelidir.

Hipertansiyon:

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

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

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

Hipertansiyon ve/veya hafif-orta konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak sıvı tutulumu ve ödem bildirildiği için uygun izlem ve öneriler gereklidir.

Yaşlı hastalarda böbrek, kardiyovasküler veya karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkması daha olasıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle, yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) arteriyel trombotik olayların (özellikle miyokard enfarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. Deksketoprofen trometamol için böyle bir riski hariç tutmak için veriler yetersizdir.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, tanı konmuş iskemik kalp hastalığı, periferal arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra deksketoprofen trometamol ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan hastalarda uzun süreli tedaviye başlamadan önce de aynı şekilde dikkat edilmelidir (ör. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı).

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, deksketoprofen trometamol ile de ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. DEKSİT, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, bronşiyal astım, vazomotor rinit ve burun polipozisi bulunan hastalarda aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gösteren astımlı hastalarda oluşmaktadır (bkz. Bölüm 4.3 Bölüm 4.4). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil yardım yapılmalıdır.

Deri reaksiyonları:

Deksketoprofen trometamol de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz'i de içeren ve bazıları öldürücü olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ciddi olaylar uyarı olmaksızın oluşabilir. 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.

Hamilelik:

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

Fertilite:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, deksketoprofen trometamol kullanımı dışı fertilitesine zarar verebilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalmakta zorlanan veya kısırlık tedavisi alanlarda, deksketoprofen trometamolün kesilmesi düşünülmelidir.

Önlemler:

Genel:

Deksketoprofen trometamolün kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosterodinin 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.

DEKSİT'in içeriğindeki deksketoprofen trometamolün [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarını tanıda kullanılan bu tanısall belırtılerin faydasını azaltabilir.

DEKSİT hematopoyetik bozukluklar, sistemik lupus eritematozus veya mikst bağ dokusu hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hepatik etkiler:

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

Deksketoprofen trometamol ile uzun süreli tedavi sırasında, bir ihtiyat tedbiri olarak, karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerekir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse DEKSİT ile tedavi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler:

Deksketoprofen trometamol da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli ya da geniş GI kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. DEKSİT de dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirtisi veya semptomu göstermeseler bile hemoglobini ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin 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 DEKSİT kullanımını sırasında dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan astım:

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölüme sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktivite bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara DEKSİT verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar için bilgi

DEKSİT, 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 DEKSİT de 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, ekfoliyatif 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).

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

Laboratuvar testleri:

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer 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 DEKSİT alımı durdurulmalıdır.

Tiyokolşikosid

Preklinik çalışmalar günde iki kez oral uygulamada 8 mg dozlarında gozlenen insan maruziyetine yakın konsantrasyonlarda tiyokolşikozid metabolitlerinden birinin(SL59.0955) anöploidiyi (yani, bölünen hücrelerdeki eşit olmayan kromozon sayısı) indüklediğini göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.3). Anöploidinin teratojenisite, embriyotoksisite/fetotoksisite spontan düşük ve bozulmuş erkek fertilitesi için bir risk faktörü ve kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak görünmektedir. Tedbir amaçlı olarak önerilen dozu aşan dozlarda ürün kullanımından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. (bkz Bölüm 4.2).

Pazarlama sonrası deneyiminde, tiyokolşikosidle 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, potansiyel gebelik riski ve izlenecek olan etkili kontrasepsiyon yöntemleri hakkında dikkatli bir şekilde 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.

Aspirin:

Deksketoprofen aspirin ile birlikte verildiğinde, serbest deksketoprofen klirensi 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.

Antikoagülanlar:

NSAİİ'ler, varfarin (bkz. Bölüm 4.4) gibi antikoagülanların etkilerini, deksketoprofenin yüksek plazma proteini bağlanması, trombosit fonksiyonu inhibisyonu ve gastroduodenal mukoza hasarı nedeniyle arttırabilir. Eğer bu kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir.

Varfarin:

Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanamalar üzerindeki etkisi sinerjistik özelliktedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi Gİ kanama geçirme riski, bu iki ilacı tek başlarına kullanan hastalara göre daha yüksektir.

Heparinler:

Hemoraji 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 (birçok NSAİİ'lerle tanımlanmıştır):*NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klirensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klirens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibe edilmesine bağlanmaktadır. Dolayısıyla, NSAİİ'ler ve lityum eşzamanlı olarak verildiğinde hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir.

Metotreksat, 15 mg/hafta veya daha yüksek dozlarda kullanılması:

Genelde anti- inflamatuvar ajanlarla metotreksatın renal klirensinin azalmasına bağlı olarak hematolojik toksisitesinde artış gözlenir. NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini arttırabileceğini gösterir. NSAİİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır.

Hidantoinler ve sülfonamidler:

Bu bileşiklerin toksik etkileri artabilir.

Dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Diüretikler, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve aminoglikozid antibakteriyeller:

Deksketoprofen, diüretiklerin ve antihipertansif ürünlerin etkisini azaltabilir. Mevcut raporlarda, NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ADE-inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır. Kompromize böbrek fonksiyonlu bazı hastalarda (örneğin dehidrate hastalar ya da kompromize böbrek fonksiyonlu yaşlı hastalar) siklooksijenazı inhibe eden ajanlar ve ADE inhibitörleri ya da anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerin birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonunun daha da bozulmasına neden olabilir, bu durum genelde geri dönüşümlüdür. Deksketoprofen ile bir diüretiğin birlikte reçetelendirildiği durumlarda, diüretikler NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini arttırabileceğinden hastaların yeterli düzeyde hidrate olduklarından emin olunmalı ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyonlar izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

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. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (bkz. Bölüm 4.4) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Metotratsatın 15 mg/hafta 'dan daha düşük dozlarda kullanılması:

Genellikle antiinflamatuvar bileşiklerle renal klirensinin azaltılmasına bağlı olarak metotratsatın 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 riskini arttırır. Klinik izleme arttırılmalı ve kanama zamanı daha sık kontrol edilmelidir.

Zidovudin:

NSAİİ alımına başladıktan bir hafta sonra oluşan şiddetli anemi ile retikulositler üzerinden artmış eritrosit toksisitesi görülür. NSAİİ'ler ile tedaviye başladıktan iki hafta sonra tam kan sayımı ve retikülosit sayısı kontrol edilmelidir.

Sülfonilüreler:

NSAİİ'ler, sülfonilüreleri plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak hipoglisemik etkilerini arttırabilirler. (çok seyrek)

Göz önünde bulundurulması gereken kombinasyonlar:

Beta blokörler:

Bir NSAİİ ile tedavi, prostaglandin sentezinde inhibisyon ile beta blokörlerin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Siklosporin ve takrolimus:

NSAİİ'lerin renal prostaglandin sentez inhibisyonu aracılı etkileriyle nefrotoksisite artabilir. Kombinasyon tedavisi süresince renal fonksiyonlar hesaplanmalıdır.

Trombolitikler:

Kanama riskini artırır.

Antitrombosit ajanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar):

Gastrointestinal kanama riskini artırır (bkz. Bölüm 4.4).

Probenesid:

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

Kardiyak glikozidler:

NSAİİ'ler kalp yetmezliğini kötüleştirebilir, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) düşürebilir ve plazma glikozit seviyelerini arttırabilir.

Mifepriston:

Prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin, teorik olarak mifepristonun etkinliğini değiştirmesi riski taşıdığından, NSAİİ'ler mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.

Kinolon antibiyotikler:

Hayvan çalışmaları ile elde edilen veriler, NSAİİ'ler ile birlikte yüksek dozda kinolon alımının, konvülsiyon gelişme riskini arttırabileceğini göstermektedir.

Tiyokolşikosid

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

Tiyokolşikosidin kas-iskelet sistemi üzerinde kas gevşetici etki gösteren diğer ilaçlarla birlikte alınması, birbirlerinin etkisini arttıracaklarından 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 olunmalı ve hastanın gözlemlenmesi gerekmektedir.

Tiyokolşikosid antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Deksketoprofen ve tiyokolşikosid kombinasyonunun etkileşim çalışması yapılmamıştır. Ayrıca çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. 18 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DEKSİT 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, 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.

Gebeliğin üçüncü trimesteri süresince, bütün prostaglandin sentez inhibitörleri fetüste aşağıdaki etkileri yapabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun prematüre kapanması ve pulmoner hipertansiyon);
- Oligohidroamniyoz ile böbrek yetmezliğine neden olabilecek böbrek disfonksiyonu;

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.

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, DEKSİT gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.).

Laktasyon dönemi

Bugüne kadar yapılan sınırlı çalışmalarda, anne sütünde çok düşük konantrasyonlarda NSAİİ'ler görülebilmekle birlikte, deksketoprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektir. Tiyokolşikosidin anne sütüne geçmesi nedeniyle, DEKSİT kullanımı emzirme sürecinde kontrendikedir.

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 düşünölmelidir. Açıkça zorunlu olmadığı sürece gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde deksketoprofen trometamol kullanılmamalıdır.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında, 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda -hiçbir klinik etki indüklemeyen doz seviyelerinde – hiçbir fertilite bozulması göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı konantrasyon seviyelerinde anöjenik aktivite göstermektedir (bkz. Genotoksisite); bu durum, insan fertilesinin bozulması için bir risk faktörüdür (bkz. bölüm 5.3). 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

DEKSİT alındıktan sonra sersemlik, somnolans, baş dönmesi, halsizlik ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkiler 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

Deksketoprofen trometamolün ve tiyokolşikosidin ayrı ayrı kullanımına bağılı olarak rapor edilen advers etkiler aşağıda listelenmiştir:

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).

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: İnsomnia, anksiyete

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: Palpitasyonlar

Çok seyrek: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüz kızarması

Seyrek: Hipertansiyon

Çok seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal 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 hastalıkları

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 sendromu)

anjyonörotik ödem, yüzde ödem, fotosensitivite reaksiyonları, kaşıntı

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: Menstrual bozukluklar, prostatik bozukluklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Seyrek: Periferik 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.

Ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği NSAİİ 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). Klinik çalışma ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin 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). Fotosensitivite.

Tiyokolşikosid

Klinik çalışmalarda gözlemlenen ve tiyokolşikosid alımına bağlı olan advers etkiler aşağıda listelenmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker,

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, 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 ve eksitasyon, konvülsiyonlar.

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji

Seyrek: Bulantı, kusma

Hepatobilier hastalıklar

Bilinmiyor: Sistolitik 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 konvülsiyonlar. 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'dan 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 doz alımından 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.

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 miyorelaksan

ATC Kodu: M03BX55 (Deksketoprofen ve Tiyokolşikosid kombinasyonu)

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 antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE1, PGE2, PGF2 α , ve PGD2 ve aynı zamanda prostasiklin PGI2 ve tromboksanları (TxA2 ve TxB2) oluşturan, araşidonik asitin siklik endoperoksitlere, PGG2 ve PGH2, 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 trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir. Analjezik etki başlangıcı bazı çalışmalarda uygulamadan sonra 30 dakika içinde elde edilmiştir. Analjezik etki 4-6 saat sürmektedir.

Tiyokolşikosid

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

Tiyokolşikosid, *in vitro* ortamda yalnızca GABA A erjik ve striknine-duyarlı glisinerjik reseptörlere bağlanır. Bir GABA A erjik reseptör antagonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABA A erjik 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 bileşiğin baskın supraspinal etkisini göstermektedir.

Deneysel çalışmalarda oral, subkutan, intraperitoneal ve intramusküler uygulamalardan sonra tiyokolşikosidin antiinflamatuvar ve analjezik etkileri olduğu anlaşılmıştır.

Ayrıca, elektroensefalografik (EEG) çalışmalarda, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Deksketoprofen

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 deksetopropfen trometamolün C_{maks} 'ı düşmekte ve absorpsiyon hızı gecikmektedir (artmış t_{maks}).

Tiyokolşikosid

Oral uygulamadan sonra, plazmada tiyokolşikosid hiç saptanmamaktadır. Yalnızca iki metabolit gözlenmektedir:

Farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955'tir. Her iki metabolit için de maksimum plazma konsantrasyonları tiyokolşikosid uygulamasından 1 saat sonra görülür. 8 mg'lık tek bir tiyokolşikosid oral dozundan sonra, SL18.0740'a ait C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla, yaklaşık 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

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. 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

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 klirensi yaklaşık olarak sırasıyla 43 L/saat ve 19 L/saattir.

Biyotransformasyon:

Deksketoprofen

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.

Tiyokolşikosid

Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid önce aglikon 3-demetiltiyokolşikosin (SL59.0955) metabolize olur. Bu basamak, temel olarak oral yolla uygulandığında, dolaşımında değişmemiş tiyokolşikosid yokluğunu açıklayan intestinal metabolizma ile meydana gelir.

Daha sonra SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.074'e metabolize olur ve dolayısıyla, oral uygulamasından sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler. Ayrıca, SL59.0955, didemetil-tiyokolşikosin'e demetile edilir.

Eliminasyon:

Deksketoprofen

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

Tiyokolşikosid

Oral uygulamadan sonra, toplam radyoaktivite temel olarak feçesle atılırken (% 79) üriner boşaltım yalnızca %20' dir. Değişmemiş tiyokolşikosid, idrar veya feçes yoluyla atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955, idrar ve feçeste bulunurken, didemetil-tiyokolşisin yalnızca feçeste görülür. Tiyokolşikosidin oral uygulamasından sonra, SL18.0740 metaboliti, 3.2 - 7 saat aralığındaki görünür $t_{1/2}$ ve SL59.0955 metaboliti ortalama 0.8 saatlik $t_{1/2}$ ile elimine edilir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Deksketoprofen

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

Tiyokolşikosid

Veri mevcut değildir.

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.).

Yaşlılar:

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

Tiyokolşikosid

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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.

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 $\leq 2,5$ 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 kemirgen hem de kemirgen olmayanlarda konvülsiyonları indüklemiştir.

Tekrarlanan uygulama sonrasında, tiyokolşikosid, oral yolla gastro-intestinal bozuklukları (enterit, kusma) ve intramüsküler yolla kusmayı indüklemiştir.

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite:

Tiyokolşikosidin kendisi, bakterilerde gen mutasyonunu (Ames testi), *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) indüklememiştir.

Majör glukuro-konjüğe metaboliti SL18.0740, bakterilerde gen mutasyonunu (Ames testi) indüklememiştir; ancak *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) indüklemiştir. Mikronukleusların, çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18.0740'nın anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vitro* testte, terapötik insan plazmasında gözlenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha fazla) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir. Temel olarak anal uygulamadan sonra oluşan aglikon metaboliti (3-demetiltyokolşisin - SL59.0955), *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan sıçan kemik iliğinde *in vivo* oral mikronukleus testi) indüklenmiştir. Mikronukleusların, çoğunlukla kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyama-boyamadan sonra sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vivo* testteki maruziyetlerde, oral olarak günde iki kez 8 mg'lık terapötik dozlarda insan plazmasında gözlemlenene yakın gözlemlenmiştir.

Anöjenik etki, bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna sebep olabilir. Anöploidi, germ hücrelerini etkilediğinde, teratojenisite, embriyotoksisite/ spontan düşük, bozulmuş erkek fertilitesi için bir risk faktörü olarak ve somatik hücreleri etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinen kromozom sayısında bir değişimdir ve heterozigosite kaybıdır.

Teratojenite

Sıçanlarda 12 mg'lık dozda tiyokolşikosid fetotoksisite (gelişme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranında bozulma) ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur. Toksik etki içermeyen doz 3 mg/kg/gün'dür.

Tavşanlarda tiyokolşikosid 24 mg/kg/gün'den başlayarak materno toksisite göstermiştir. Ayrıca

minör anormallikler (süpernümerer dış, osifikasyon geriliği) gözlenmiştir.

Fertilite bozuklukları:

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir fertilite çalışmasında, 12 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, yani hiçbir klinik etki oluşturmeyen doz seviyelerinde, fertilite bozulması gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı konsantrasyon seviyelerinde anöjenik etki göstermektedir; bu durum, insan fertilitésinin bozulması için bir risk faktörü olarak bilinmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kısmi prejelatinize mısır nişastası
Sodyum nişasta glikolat Tip A
Mikrokristal selüloz PH 102
Mikrokristal selüloz PH 101
Magnezyum stearat
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında nemden ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 tabletlik PVC/PVD/Alüminyum blister ambalajda ve karton kutu içerisinde kullanma talimatı ile birlikte sunulmuştur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Oğuzlar Mah. 1370. Sok. No: 7/3
06520 Balgat / Ankara – Türkiye

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/954

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ