KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
DEXAPHEN 25 mg/500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her bir film tablet;

Etkin madde:
Parasetamol 500 mg
25 mg deksketoprofene eşdeğer 36,9 mg deksketoprofen trometamol içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Beyaz renkte film kaplı, oblong, bikonveks tabletler.

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:
Yetişkinler:
Ağrının cinsine ve şiddetine göre önerilen doz günde üç defa (8 saatte bir) bir film kaplı tablettir.

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

Semptomları kontrol etmede gerekli olan en kısa süre için etkili olan en düşük dozu kullanarak istenmeyen etkiler en az indirilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

DEXAPHEN uzun süreli kullanım için düşünülmemelidir ve tedavi semptomatik dönem ile sınırlandırılmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:
DEXAPHEN, sadece oral yoldan kullanım içindir.

DEXAPHEN yeterli miktarda su ile birlikte alınmalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

DEXAPHEN tercihen yemekle birlikte ya da yemekten sonra alınmalıdır. Ancak yiyeceklerle birlikte uygulama ilacın absorpsiyon hızını geciktirdiği içim (bkz. Bölüm 5.2), akut ağrı durumunda yemeklerden en az 30 dakika önce alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Hafif derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 60-89 ml/dak) DEXAPHEN içeriğindeki deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg'a indirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). DEXAPHEN orta ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi ≤ 59 ml/dak) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar tedaviye düşük dozlarda başlamalı ve yakından izlenmelidir (DEXAPHEN içeriğindeki deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg olmalı) (bkz. Bölüm 4.4). DEXAPHEN şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda ve adolesanlarda DEXAPHEN'in içeriğindeki deksketoprofenin güvenliliği ve etkililiğini belirlemeye yönelik çalışma yapılmadığından, bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar
DEXAPHEN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Deksketoprofene, parasetamole, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) veya DEXAPHEN'in içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık
- Aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alımı sonucunda astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon görülen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lere şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar oluştuğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4)
- Ketoprofen veya fibratlarla tedavi sırasında bilinen fotoalerjik veya fototoksik reaksiyonlar
- Koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde (bkz. Bölüm 4.4)
- Aktif veya şüpheli peptik ülseri/kanaması olan veya tekrarlayan peptik ülser/ gastrointestinal hemoraji veya gastrointestinal kanama, ülserleşme veya perforasyon öyküsü olan hastalar,
- Bir önceki NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak aktif gastrointestinal (Gİ) kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalarda,
- Parasetamol içeren başka bir ilaç kullanan hastalarda
- Crohn hastalığı veya ülseratif kolit
- Orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (kreatinin klirensi ≤ 59 ml/dak),
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar,
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar (Child-Pugh kategorisi > 9),
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozuklukları olan hastalar,
- Gebeliğin üçüncü trimesteri boyunca ve laktasyon döneminde (bkz. Bölüm 4.6),
- Şiddetli dehidrasyonu olan hastalar (kusma, diyare veya yetersiz sıvı alımından kaynaklı),

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 . Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

- DEXAPHEN, kroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisinde, perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deksketoprofen

Uyarılar

Kardiyovasküler risk:

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk, kullanım süresine bağlı olarak artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir (bkz. Uyarılar).
- DEXAPHEN, koroner arter by-pass graft (KABG) cerrahisi perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bkz. Uyarılar).

Gastrointestinal (Gİ) risk:

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 (bkz. Uyarılar).

Çocuklarda ve adelosanlarda deksketoprofenin güvenliliği tespit edilmemiştir.Alerjik durum hikayesi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

DEXAPHEN'İN Selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri içeren diğer NSAİİ'lerle birlikte 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 ve aşağıda bulunan gastrointestinal ve kardiyovasküler riskler).

Gastrointestinal etkiler-gastrointestinal ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:

Uyarıcı semptomlar veya ciddi Gİ olay öyküsü olsun veya olmasın, tedavinin herhangi bir aşamasında, deksketoprofen dahil NSAİİ'ler mide, ince bağırsak ve kalın bağırsakta inflamasyon, kanama, gibi ölümcül olabilen Gİ advers etkilere neden olabilir. DEXAPHEN alan hastalarda gastrointestinal kanama ya da ülserasyon ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir.

Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay geliştiren her beş hastadan sadece 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 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.

NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalarda, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama gelişme riski 10 kat fazladır. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini arttırabilecek diğer faktörler; oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır.

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

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Advers bir Gİ 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 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, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler planlanmalıdır.

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.

Koruyucu ajanlar ile birlikte tedavi (ör. misoprostol veya proton pompası inhibitörü) bu hastalarda ve aynı zamanda eşzamanlı düşük doz aspirin kullanımını gerektiren veya gastrointestinal riski arttırması muhtemel diğer ilaçların kullanımını gerektiren hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (aşağıya ve Bölüm 4.5'e bakınız).

Gastrointestinal toksisite hikâyesi olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, 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 aspirin gibi antitrombositleri 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 papiler 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 sentezinde ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompansasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyona sebep olma riski en yüksek olan hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır.

NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi, DEXAPHEN, plazma üre nitrojenini ve kreatinini artırabilir. Diğer prostaglandin sentez inhibitörleri gibi, glomerüler nefrit, interstisyel nefrit, renal

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

papiller nekroz, nefrotik sendrom ve renal bozukluğa yol açabilen renal sistem üzerindeki yan etkilerle ilişkilendirilebilir.

Hematopoetik rahatsızlığı, sistemik lupus eritematöz veya karma bağ doku hastalığı şikâyeti olan hastalarda DEXAPHEN dikkatli kullanılmalıdır. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi deksketoprofen, enfeksiyöz hastalık semptomlarını maskeleyebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu tip hastalarda, NSAİİ kullanımı renal fonksiyon kötüleşmesi, sıvı tutulumu ve ödemle sonuçlanabilir. Ayrıca diüretik tedavi alan veya nefrotoksisite riskinin artmasından dolayı hipovolemi gelişebilecek olan hastalarda da dikkatli olunmalıdır.

İlerlemiş böbrek hastalıkları:
Orta-şiddetli renal disfonksiyonu olan hastalarda (kreatinin klirensi <59 ml/dak) DEXAPHEN kontrendikedir.

Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

SGPT'de anlamlı artışlara neden olabilir. Bu gibi parametrelerde ilaçla ilişkili artışlar olduğunda, tedavi sona erdirilmelidir.

Kardiyovasküler etkiler
Kardiyovasküler trombotik olaylar
Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü 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.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) tedavi 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 asetilsalisilik asit kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır.
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların asetilsalisilik asit ile eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görülme riskini arttırmaktadır.

Koroner arter bypass greft 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). DEXAPHEN, koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Kontrol edilemeyen hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı tanısı konan, periferal arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra sadece deksketoprofen trometamol ile tedavi edilmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Kardiyovasküler hastalığı için risk faktörleri taşıyan (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) hastaların uzun süreli tedavisine başlanmadan önce dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

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

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:
Deksketoprofen dahil NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu (tutulumu) ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle deksketoprofen sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Deri reaksiyonları:
Deksketoprofen de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir eksfolyatif dermatit, Stevens- Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN) de içeren ve bazıları ölümcül olan ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı olmaksızın oluşabilir. Tedavinin başlangıcında hastaların bu reaksiyonlar bakımından en yüksek risk altında olduğu görülmüştür, vakaların pek çoğunda reaksiyonun başlaması, tedavinin ilk ayı içerisinde meydana gelmiştir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda önceden bilgilendirilmelidirler ve cilt kaşıntısı, mukozal lezyonlar veya diğer aşırı duyarlılık belirtileri ilk görüldüğü anda DEXAPHEN derhal kesilmelidir.

İstisna olarak, suçiçeği ciddi kutanöz ve enfeksiyöz yumuşak doku komplikasyonlarının kaynağı olabilir. Bugüne kadar, NSAİİ'lerin bu enfeksiyonların kötüye gitmesine olan katkısı göz ardı edilmemiştir. Dolayısıyla suçiçeği durumunda DEXAPHEN kullanılmaması önerilmektedir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:
Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, deksketoprofen ile de ender vakalarda, ilaca daha önce maruz kalmaksızın, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar dahil alerjik reaksiyonlar görülebilir. DEXAPHEN, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya asetilsalisilik asit ya da NSAİİ 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.

Hamilelik:
Gebeliğin üçüncü trimesterinde diğer NSAİİ'ler 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

kapanmasına neden olabilir. DEXAPHEN, gebeliğin 3. trimesterinde ve laktasyon döneminde kontrendikedir.

Önlemler:
Genel:
Deksketoprofen trometamolün 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.

DEXAPHEN'in içeriğindeki deksketoprofen trometamol [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarını tanıda kullanılan bu tanısal belirtilerin faydasını azaltabilir.

Hepatik etkiler:
Deksketoprofen trometamol de 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. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar 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 ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Karaciğer bozukluğu semptomuna işaret eden rahatsızlığı olan veya anormal karaciğer test sonucu olan hastalarda, deksketoprofen ile tedavi sırasında daha ciddi hepatik reaksiyon olaylarının gelişmiş olabileceği açısından değerlendirilmelidir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin; eozinofili, deri döküntüleri vb.) görülürse DEXAPHEN ile tedavi durdurulmalı ve uygun tetkikler istenmelidir.

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

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Asetilsalisilik asidin 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 DEXAPHEN kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan astım:
Astımlı hastalarda asetilsalisilik aside duyarlı astım söz konusu olabilir. Asetilsalisilik aside duyarlı olan astımlı hastalarda asetilsalisilik asit kullanımı, ölümle sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Asetilsalisilik asit duyarlılığı olan bu hastalarda

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

asetilsalisilik asit ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktiflik bildirildiğinden, asetilsalisilik asit duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara DEXAPHEN 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 NSAİİ 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 (örn. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer test sonuçları anormal çıkarsa ya da kötüleşirse DEXAPHEN alımı durdurulmalıdır.

Parasetamol
Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümle sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/ risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Bir yıl boyunca günlük terapötik parasetamol dozları alan bir hastada hepatik nekroz ve daha kısa süreli olarak aşırı doz kullanan bir hastada karaciğer hasarı bildirilmiştir. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir ve protrombin zamanı uzayabilir. Ancak klinik semptomlar dozun alınmasından 1 – 6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.

Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Sepsis gibi glutatyon eksikliği olan hastalarda, parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini artırabilir.

Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini artırabilir.

Metabolik asidoz belirtileri şunlardır:
- Derin, hızlı ve zorlanarak nefes alıp vermek
- Mide bulantısı ve kusma
- İştahsızlık

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

Glutatyon seviyesi azalmış, düzenli olarak alkol kullanan, anoreksik, düşük vücut kütle indeksi olan ya da beslenme yetersizliği olan kişilerde karaciğer fonksiyon bozukluğu/ hasarı tespit edilmiştir. Bu durumlar mevcutsa dikkatli kullanılmalıdır.

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

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.

Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol içeren diğer ilaçların DEXAPHEN ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Parasetamol içeren başka ilaçlarla birlikte kullanımı doz aşımına neden olabilir. Parasetamol doz aşımı sonuçları karaciğer nakli ya da ölüme kadar varabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Parasetamol içeren ve ağrı kesici, ateş düşürücü, grip ve nezle semptomlarını giderici ya da uykuya yardımcı ilaçlar ile birlikte kullanılması önerilmez.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deksketoprofen

Önerilmeyen Kombinasyonlar:

- Yüksek doz salisilatlar da (≥3g/gün) dahil olmak üzere diğer NSAİİ'ler: Sinerjitik etkiyle gastrointestinal ülser ve kanama riskini arttırabileceklerinden, birkaç NSAİİ'nin eşzamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.
- Antikoagülanlar: NSAİİ'ler varfarin (bkz. Bölüm 4.4) gibi antikoagülanların etkilerini, deksketoprofenin plazma proteinine yüksek oranda bağlanması, trombosit fonksiyonu inhibe etmesi ve gastroduodenal mukoza hasarına yol açması nedeniyle

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

arttırabilir. Eğer bu kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir.

- 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'yle tanımlanmıştır): NSAİİ'ler kan lityum düzeylerini (lityumun böbreklerle atılımını azaltarak) arttırırlar ve toksik düzeylere ulaşmasına neden olabilirler. Dolayısıyla, bu parametre, deksketoprofen ile tedavinin başlangıcı, doz ayarlanması ve kesilmesi sırasında takip edilmelidir.
- Metotreksat, 15 mg/hafta veya daha yüksek dozlarda kullanılması: Genelde antiinflamatuvar ajanlarla metotreksatın renal klirensinin azalmasına bağlı olarak hematolojik toksisitesinde artış.
- Hidantoinler ve sülfonamidler: Bu bileşiklerin toksik etkileri artabilir.

Dikkat gereken kombinasyonlar;

- Diüretikler, ADE inhibitörleri, antibakteriyel aminoglikozidler ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri: Deksketoprofen, diüretiklerin ve antihipertansif ürünlerin etkisini azaltabilir. Kompromize böbrek fonksiyonlu bazı hastalarda (örneğin dehidrate hastalar ya da kompromize böbrek fonksiyonlu yaşlı hastalar) siklooksijenazı inhibe eden ajanlar ve ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ya da antibakteriyel aminoglikozidlerin birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonunun genellikle geri dönüşümlü olacak şekilde daha da bozulmasına neden olabilir. Deksketoprofen ile bir diüretiğin birlikte reçetelendirildiği durumlarda, hastaların yeterli düzeyde hidrate olduklarından emin olunmalı ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyonlar izlenmelidir.
- Metotreksatın 15 mg/haftadan daha düşük dozlarda kullanılması: Genellikle antiinflamatuvar bileşiklerle renal klirensinin 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 riskini arttırır. Hasta izlenmeli ve kanama zamanı bakımından daha sık takip edilmelidir.
- Zidovudin: NSAİİ alımına başlandıktan bir hafta sonra oluşan şiddetlianemi ile retikulositler üzerindeki etkiyle kırmızı hücre toksisitesinde artma riski. NSAİİ'ler ile tedaviye başladıktan bir iki hafta sonra tam kan sayımı ve retikülosit sayısı kontrol edilmelidir.
- Sülfonilüreler: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sulfonilüreleri plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak hipoglisemik etkilerini arttırabilirler.

Göz önünde bulundurulması gereken kombinasyonlar;

- Beta blokerler: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu aracılığıyla görülen etkileri nedeniyle beta blokerlerin antihipertansif etkilerini azaltabilir.
- Siklosporin ve takrolimus: NSAİİ'lerin renal prostaglandin aracılı etkileriyle nefrotoksisite artabilir. Kombinasyon tedavisi süresince renal fonksiyonlar hesaplanmalıdır.
- Trombolitikler: Kanama riskinde artma.
- Anti-trombosit ajanlar ve seçici serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskini arttırır (bkz. Bölüm 4.4).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YaUvRG83tk1UQ3NRM0Fvak1UZW56 - 1 - Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

- 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 glikozitler: Plazma glikozit konsantrasyonunu artırabilir.
- Mifepriston: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.
- Kinolon antibiyotikler: Hayvan çalışmaları NSAİİ'ler ile birlikte yüksek dozda kinolon alımının, konvülsiyonların gelişme riskini arttırabileceğini göstermektedir.

Parasetamol

- Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etkisinin daha geç ortaya çıkmasına neden olabilir.
- Metoklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.
- 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 eşzamanlı kullanımı 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 artırabilir.
- Parasetamol (veya metabolitleri), K vitaminine 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; arada bir tek seferlik ya da birkaç dozluk kullanımda kanama üzerine belirgin bir etki beklenmemektedir. Bundan dolayı, oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.
- 5-hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim ile parasetamolün analjezik etkisini tamamen baskılayabilir.
- Parasetamol ve azidotimidin (AZT-zidovudin)'in eşzamanlı kullanılması, nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.
- Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır.
- Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum* – sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.
- Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: 1. ve 2. trimesterde C; 3. trimesterde D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontrasepsiyon ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Deksketoprofen

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebelik ve/veya embriyo/fetal gelişimi etkileyebilir. Epidemiyoloji çalışmalarından elde edilen veriler hamileliğin erken dönemlerinde prostaglandin sentez inhibitörünü kullandıktan sonra gastroşizis ve kardiyak malformasyon ve düşük riskinde artışlar olduğunu göstermiştir. Kardiyak malformasyon riski %1'den yaklaşık %1,5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavinin süresi ile artabileceğine inanılmaktadır.

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 arteriozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidroamniyoz ile böbrek yetmezliğine neden olabilecek böbrek disfonksiyonu;

Gebeliğin sonunda anne ve yeni doğan üzerine etkisi;
-Kanama zamanının uzaması, düşük dozlarda bile oluşabilecek antiagregan etki;
-Gecikmiş veya uzamış doğum eylemine neden olabilen uterus kontraksiyonu inhibisyonu.

Parasetamol

Parasetamolün gebelikte kullanım güvenliliği belirlenmemiştir. Parasetamol plasentayı geçer ve fetal dolaşımda maternal dolaşımdakine benzer düzeylere ulaşır. Bununla beraber, parasetamol terapötik dozlarının kısa süreli olarak anne tarafından alınmasının insanda teratojenik etkilerle ilişkili olmadığına dair epidemiyolojik kanıtlar vardır.

Parasetamol için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

Deksketoprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Parasetamolün anne sütü ile atılmasına rağmen emzirenlerde kontrendike olduğuna dair veri yoktur. Ancak DEXAPHEN içeriğindeki deksketoprofenden dolayı laktasyonda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Diğer NSAİİ'le ile birlikte, deksketoprofen trometamol kullanımı fertiliteyi etkileyebilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalmakta zorlanan veya infertilite açısından araştırılan kadınlarda DEXAPHEN' nun kesilmesi düşünülmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUvRC83ak1UQ3NRMDEwdkA1ZWE6 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerindeki etkisini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların fertilite üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DEXAPHEN baş dönmesi ve uyuklamaya neden olabileceğinden makine veya araç kullanımı yeteneği üzerinde hafif veya orta şiddette etkiler oluşturabilir. Makine veya araç kullanırken dikkatli olunmalı veya makine veya araç kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

DEXAPHEN içeriğindeki deksketoprofen ve parasetamolün kullanımı ile rapor edilen yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir.
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).

Deksketoprofen
Klinik araştırmalarda deksketoprofen trometamol ile en azından olası ilişkili olabileceği bildirilen istenmeyen etkilerle, deksketoprofen trometamolün pazarlanmasından sonra bildirilmiş olan istenmeyen etkiler aşağıda belirtilmektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Larinjial ödem
Çok seyrek: Anaflaktik şok dahil anaflaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Anksiyete, insomnia

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

Göz hastalıkları
Çok seyrek: Görmede bulanıklık

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo
Çok seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Palpitasyon
Çok seyrek: Taşikardi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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, karın ağrısı, diyare, dispepsi
Yaygın olmayan: Gastrit, konstipasyon, ağız kuruluğu, flatulans
Seyrek**:** Peptik ülser, peptik ülser kanaması veya peptik ülser perforasyon (bkz. Bölüm 4.4)
Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek: Hepatit
Çok seyrek: Hepatoselüler hasar

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Cilt döküntüleri
Seyrek: Akne, terlemede artış, ürtiker
Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendrom), anjiyoödem, yüzde ödem, fotosensitivite reaksiyonlar, pruritus (kaşıntı)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Seyrek: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Seyrek: Akut renal bozukluk, 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, halsizlik/kırgınlık
Seyrek: Periferal ödem

Araştırmalar
Seyrek: Karaciğer fonksiyon test 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. NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kardiyak bozukluk raporlanmıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Eyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys
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).
- Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (çok nadir) dahil büllöz reaksiyonlar.

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler arteriyel trombotik olayların (miyokardiyal enfarktüs veya kalp krizi) oluşma riskindeki küçük artışların bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Parasetamol
Parasetamolün istenmeyen etkileri genellikle hafiftir. 10 g'ın üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Çok miktarda alındığında anemi, methemoglobinemi, uzun süreli kullanımda hemolitik anemiye bağlı trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri
Bu yan etkiler parasetamol ile neden-sonuç ilişkisi içinde değildir.
Çok seyrek: Trombositopeni, agranulositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi
Çok seyrek: Lyell sendromu,
Bilinmiyor: Bronkospazm, anafilaktik şok, alerji testi pozitif, immün trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi
Bilinmiyor: Santral sinir sistemi stimülasyonu, ensefalopati, insomnia, tremor

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu
Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım
Çok seyrek: Aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuvar ilaçlara karşı duyarlılığı olan hastalarda bronkospazm.

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon,
Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama
Seyrek: İshal

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk
Çok seyrek: Hepatik disfonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir.
Uzun süreli uygulamada papiller nekroz bildirilmiştir.

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
Aşırı dozu takiben ortaya çıkan semptomlar bilinmemektedir. Benzer tıbbi ürünler, gastrointestinal (kusma, anoreksi, abdominal ağrı) ve nörolojik (uyuşukluk, vertigo, dezoryantasyona neden olmuşlardır.

Yanlışlıkla alınması veya aşırı kullanım durumunda, derhal, hastanın klinik durumuna göre semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Aktif kömür uygulanması bir saat içinde, bir yetişkin ya da bir çocuk tarafından 5 mg/kg'den daha fazla doz alındığında uygulanmalıdır.
Deksketoprofen trometamol vücuttan diyalizle uzaklaştırılabilir.

Parasetamol
Yetişkinlerde 10 g'dan fazla 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 nadirdir.

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. Nadiren, 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 aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alınımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminan karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Parasetamol, Psikoleptikler hariç kombinasyonlar
ATC kodu: N02BE51

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

Non-steroid antiinflamatuvar 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 asitin 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 hayvanları ve insanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda deksketoprofenin COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin bir inhibitörü olduğu ispatlanmıştır.

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

Parasetamol
Parasetamol, analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamolün terapötik etkilerinin, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Parasetamolün periferik siklooksijenaza oranla santral siklooksijenaz üzerine daha etkili inhibitör olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf antiinflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; inflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücresel peroksitler içermesi ve bu hücresel peroksitlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deksketoprofen

Emilim:

Deksketoprofen trometamolün insanlara oral uygulanmasından 30 dakika sonra (aralık 15-60 dakika) C_{maks}'a ulaşılır. Besinlerle 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 ve eliminasyon yarılanma ömrü sırasıyla, 0,35 ve 1,65 saattir. Plazma proteinlerine yüksek bağlanma (%99) gösteren diğer ilaçlarda olduğu gibi dağılım hacminin ortalama değeri 0,25 L/kg'dan düşüktür.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Deksketoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enansiyomerinin elde edilmesi, insanlarda R-(-) enansiyomere 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.

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 absorpsiyonu başlıca ince bağırsaklardan pasif difüzyon ile olur. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Doruk plazma 21 parasetamol konsantrasyonu formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında meydana gelir. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımda tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımın uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanım 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yaklaşık %90'a yükselir.

Dağılım:

Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0,95 l/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz. Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1,5-2,5 saat arasındadır. Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızlı indirgenmiş glütatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkapturik asit konjugatları şeklinde

Belge Doğrulama Kodu: 1ZWT6YnUvRG83ak1UQ3NRM0Eyak1UZW56 - Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Eliminasyon
Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klirensi yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır. Parasetamolün renal klirensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve non-toksik 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:

Renal yetmezlikte farmakokinetik: 2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonuyla kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir.

Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Hepatik yetmezlikte farmakokinetik: Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık %75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatotoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutatyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün, günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalığında önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Yaşlılarda farmakokinetik:
Genç ve yaşlı sağlıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünülmemektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klirensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşündüren kanıtlar vardır.

Çocuklarda farmakokinetik:
Çalışmalar 0-2 gün arasındaki yeni doğanlarda ve 3-10 yaş arasındaki çocuklarda parasetamol major metabolitinin parasetamol sülfat olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

üzeri çocuklardaki veriler, major metobolitin glukuronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

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.

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

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; bu nedenle bu hayvan cinslerinde bir oral LD50 değeri saptanamamıştır.

Kronik Toksisite:

Toksik dozların verilmesinin ardından deney hayvanlarında yavaş kilo artışı, diürez, asidüri ve dehidratasyon ile enfeksiyonlara karşı duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza irritasyonu gözlenmiştir.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:

Sıçanlarda, hepatotoksik doz düzeyinde potansiyel bir genotoksisite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak açıklanmıştır. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir.

Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine ilişkin 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 saptanmamıştır.

Üreme Toksisitesi:

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlenmemiştir. 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 etmiği bildirilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (E460)
Kolloidal silikon dioksit
Prejelatinize nişasta
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Kısmi hidrolize polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol (makrogol)
Talk

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak, ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 film kaplı tablet, şeffaf PVC/PVDC/Aluminyum folyo blister ile karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

Berat Beran İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul
0 216 456 65 70 (Pbx)
0 216 456 65 79 (Faks)
info@beratberan.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI:

2020/125

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83ak1UQ3NRM0Fyak1UZW56 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys