

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEODEX 50 mg / 2 mL enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 2 mL'lik ampulde,
Deksketoprofen 50 mg (73,8 mg deksketoprofen trometamol'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Her bir 2 mL'lik ampulde
Etanol (% 96) 200 mg
Sodyum klorür 8 mg
Sodyum hidroksit k.m.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1' e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Berrak ve renksiz çözelti
pH (6,5-8,5)
Osmolarite (270-328 mOsmol/L)
Steril

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 (ör. bel ağrısı), post-operatif ağrı, dismenore ve renal kolik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler:

Tavsiye edilen doz her 8-12 saatte bir 50 mg'dır. Günlük maksimum doz olan 150 mg'ı aşmamak şartıyla, 6 saat arayla uygulanabilir.

LEODEX, kısa süreli kullanım içindir ve tedavi akut semptomatik dönem ile sınırlandırılmalıdır (maksimum 2 gün). Hastalar mümkün olan sürede oral analjezik tedaviye geçmelidirler.

Semptomları kontrol etmek amacıyla gerekli en kısa sürede en düşük etkili doz kullanılarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir (bk. Bölüm 4.4).

Orta ve ağır şiddetteki postoperatif ağrıların olduğu durumda, LEODEX, eğer endike ise, opioid analjezikler ile bir arada, yetişkinlerde tavsiye edilen dozlarda kullanılabilir (bk. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

LEODEX intramüsküler ya da intravenöz yollarla uygulanabilir.

IM uygulama:

1 adet LEODEX içeriği (2 mL) kas içine derin ve yavaş bir enjeksiyon ile verilmelidir.

IV uygulama:

IV infüzyon: Bölüm 6.6'da tarif edilen şekilde hazırlanan seyreltik çözelti, 10 ile 30 dakika arası bir sürede yavaş bir şekilde damar içine infüzyon ile verilmelidir. Solüsyon daima güneş ışığından korunmalıdır.

IV bolus: Gerekli ise, bir LEODEX içeriği (2 mL) 15 saniyeden uzun bir sürede yavaş IV bolus ile verilebilir.

İlacın kullanımı ile ilgili talimatlar:

LEODEX IM veya IV bolus ile verildiğinde, solüsyon, renkli ampulden çekildikten hemen sonra enjekte edilmelidir (bk. Bölüm 6.2 ve 6.6).

IV infüzyon ile verildiğinde, solüsyon aseptik olarak seyreltilmeli ve güneş ışığından korunmalıdır (bk. Bölüm 6.3 ve 6.6). Uygulamadan önce tıbbi ürünün seyreltme talimatı için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 60-89 mL/dk) toplam günlük doz 50 mg'a indirilmelidir (bk. Bölüm 4.4). LEODEX orta ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi $\leq$ 59 mL/dk) kullanılmamalıdır (bk. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede (Child-Pugh skoru 5-9 arası) karaciğer bozukluğu olan hastalarda toplam günlük doz 50 mg'a indirilmelidir ve ilacın kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonları dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bk. Bölüm 4.4). LEODEX, ağır karaciğer bozukluğu olan (Child-Pugh skoru 10-15 arası) hastalarda kullanılmamalıdır (bk. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

LEODEX'in çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmadığı için çocuk ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda genellikle doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının fizyolojik olarak gerilemesi nedeniyle, böbrek fonksiyonlarının hafifçe bozulması durumunda daha düşük bir doz (toplam günlük doz 50 mg) tavsiye edilir (bk. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

LEODEX aşağıdaki durumlarda uygulanmamalıdır:

- Deksketoprofene, diğer NSAİİ'lere veya Bölüm 6.1'de listelenen, üründeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı duyarlılığı olan hastalar,
- Benzer etkiye sahip maddelerin (ör. asetilsalisilik asit ve diğer NSAİİ'ler) astım, bronkospazm, akut rinit ataklarını hızlandırdığı veya nazal polip, ürtiker veya anjiyönörotik ödeme neden olduğu hastalar,
- Ketoprofen veya fibratlar ile tedavi sırasındaki bilinen fotoallerjik veya fototoksik reaksiyonlar,
- Aktif veya şüpheli gastrointestinal ülseri/kanaması olan hastalarda veya peptik ülser/gastrointestinal kanama veya gastrointestinal kanama, ülserleşme veya perforasyon öyküsü olan hastalar,
- Kronik dispepsi öyküsü bulunan hastalar,
- Geçmişte uygulanan NSAİİ tedavisiyle ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalar,
- Diğer aktif kanama veya kanama bozukluğu olan hastalar,
- Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalar,
- Ciddi kalp yetmezliği olan hastalar,
- Orta veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klirensi ≤ 59 mL/dk),
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child-Pugh skoru 10-15),
- Hemorajik diyatez veya diğer pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar,
- Şiddetli dehidratasyonu olan hastalarda (kusma, diyare veya yetersiz sıvı alımı sebebiyle),
- Gebeliğin 3. trimesterinde ve laktasyon döneminde (bk. Bölüm 4.6),
- LEODEX, koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bk. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Kardiyovasküler risk:

-NSAİİ'ler ölümcül olabilecek kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokart 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).

-LEODEX, koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bk. 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 (bk. Uyarılar).

Çocuklarda ve adolesanlarda kullanım güvenliliği tespit edilmemiştir.

Alerji hikayesi olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır.

LEODEX'in siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri de içeren diğer NSAİİ'lerle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Etanol içermesi nedeniyle, LEODEX'in nöroaksiyel (intratekal veya epidural) yolla uygulanmamalıdır.

Semptomları kontrol etmek için gerekli en kısa sürede en düşük etkili doz kullanılarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir (bk. Bölüm 4.2 ve aşağıda açıklanan gastrointestinal ve kardiyovasküler riskler).

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

Önceden uyarıcı belirtiler veya geçmişte ciddi gastrointestinal olay öyküsü olup olmadığına bakılmaksızın tedavi süresince herhangi bir zamanda NSAİİ'ler ile ilişkili olarak ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, ülser ve perforasyon olguları bildirilmiştir. LEODEX alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülser meydana geldiğinde tedavi kesilmelidir.

Özellikle de kanama veya perforasyonun eşlik ettiği ülser öyküsü olan hastalarda (bk. Bölüm 4.3) ve yaşlı bireylerde NSAİİ dozu arttırıldıkça gastrointestinal kanama, ülser veya perforasyon riski artmaktadır.

NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay gelişen her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, majör kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde meydana geldiği görülmektedir. Uzun süreli tedavi sırasında bu eğilimlerin devam etmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay gelişme olasılığını arttırmaktadır. Bununla birlikte, 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. Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerin çoğu, yaşlı veya güçsüz hastalara aittir. Bu nedenle, bu hasta gruplarının tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir.

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 hekimler NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenirse 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.

Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi deksketoprofen trometamol ile tedaviye başlamadan önce tamamen iyileşmiş olduklarından emin olmak için özofajit, gastrit ve/veya peptik ülser öyküsü araştırılmalıdır. Gastrointestinal semptomları veya gastrointestinal hastalık hikayesi olan hastalar sindirim bozuklukları, özellikle gastrointestinal kanama açısından izlenmelidir.

NSAİİ'ler, gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalara (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) dikkatle verilmelidir, çünkü durumları kötüleşebilir (bk. Bölüm 4.8).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda özellikle ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon olmak üzere NSAİİ kaynaklı advers reaksiyon sıklığı artmıştır (bk. Bölüm 4.2). Bu hastalar tedaviye uygun olan en düşük dozda başlamalıdır.

Bu hastalarda ve eş zamanlı düşük doz asetilsalisilik asit veya gastrointestinal riski artırma olasılığı bulunan diğer ilaçları kullanması gereken hastalarda koruyucu ajanlarla yapılan kombinasyon tedavisi (örneğin; misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) düşünülmelidir (bk. Bölüm 4.5).

Özellikle yaşlılarda olmak üzere gastrointestinal toksisite öyküsü bulunan hastalar özellikle tedavinin başlangıç evrelerindeki olağan dışı abdominal semptomları (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

Oral kortikosteroidler, varfarin benzeri antikoagülanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit benzeri anti-platelet ajanlar gibi ülser veya kanama riskini artıracak ilaçları eş zamanlı alan hastalarda dikkatli olunması önerilmelidir (bk. Bölüm 4.5).

Tüm non selektif NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu baskılayabilirler ve prostaglandin sentezi inhibisyonu ile kanama süresini uzatabilirler. Postoperatif dönemde düşük moleküler ağırlıklı heparinin profilaktik dozları ile birlikte deksketoprofen trometamol kullanımı, kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir ve koagülasyon parametreleri üzerinde herhangi bir etkisine rastlanmamıştır. Bu nedenle, varfarin veya diğer kumarinler veya heparinler gibi hemostaz ile etkileşime giren diğer tedavileri alan hastalarda deksketoprofen kullanımı önerilmez.

NSAİİ tedavisiyle ilişkili sıvı tutulumu ve ödem bildirildiğinden hipertansiyon ve/veya hafif-orta şiddette konjestif kalp yetmezliği öyküsü bulunan hastalarda uygun takibin ve önerilerin yapılması gereklidir.

Klinik araştırmalar ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozda ve uzun süreli tedavide) kullanımının arteriyel trombotik olaylarda (örneğin; miyokart infarktüsü veya inme) hafif bir risk artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Deksketoprofen Trometamol açısından bu riski hariç tutacak yeterli veri bulunmamaktadır.

Renal etkiler:

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lerin kullanımı böbrek fonksiyonlarında bozulma, sıvı tutulması ve ödem ile sonuçlanabilir. Diüretik tedavisi alan hastalarda veya artmış nefrotoksisite riski nedeniyle hipovolemi geliştirebilecek hastalarda da dikkatli olunmalıdır.

Dehidrasyonu ve muhtemelen ilişkili artmış böbrek toksisitesini önlemek için tedavi sırasında yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, deksketoprofen trometamol plazma üre azotunu ve kreatinini arttırabilir. Diğer prostaglandin sentez inhibitörlerinde olduğu gibi, glomerüler nefrit, interstisyel nefrit, renal papiller nekroz, nefrotik sendrom ve akut renal rahatsızlığa neden olabilen renal sistem yan etkileri ile ilişkilendirilebilir.

Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarında bozulma olasılığı daha yüksektir (bk. Bölüm 4.2).

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. Bu durumdaki hastalara NSAİİ uygulanması prostaglandin sentezinde ve ikincil olarak da renal kan akımında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır.

NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

Karaciğer güvenliliği:

Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm diğer NSAİİ'ler gibi, bazı karaciğer parametrelerinde geçici küçük artışlara ve SGOT ve SGPT'de anlamlı artışlara neden olabilir. Bu gibi parametrelerde ilaçla ilişkili artışlar olduğunda, tedavi sona erdirilmelidir.

Yaşlı hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu olması daha olasıdır (bk. Bölüm 4.2).

İlerlemiş böbrek hastalıkları:

LEODEX, orta – şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (kreatin klirensi ≤ 59 mL/dk) kontrendikedir.

Deksketoprofenin ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiş bilgi mevcut değildir. Bu nedenle, ileri böbrek hastalığı olan bu hastalarda LEODEX ile tedavi önerilmemektedir. LEODEX tedavisinin başlatılması gerekiyorsa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi tavsiye edilir.

Kardiyovasküler etkiler:

Hipertansiyon öyküsü ve/veya hafif ila orta derecede kalp yetmezliği olan hastalar için uygun izleme ve tavsiye gereklidir. NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiği için kalp yetmezliği tetiklenmesi riskini arttırması nedeniyle özellikle daha önce kalp yetmezliği atakları olan kalp hastalığı öykülü hastalarda özel dikkat gösterilmelidir.

Klinik çalışma ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) kullanımının, arteriyel trombotik olay (örneğin; miyokart infarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Deksketoprofen için böyle bir riski hariç tutmak için yeterli veri yoktur.

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, miyokart infarktüsü ve inme riskinde artma olduğu görülmüştür. Selektif veya non-selektif COX-2 inhibitörü tüm NSAİİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek 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 kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta bu tür olayların gelişmesine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptomları ve/veya belirtileri ve bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda önceden bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görülme riskini arttırmaktadır.

KABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen bir selektif COX-2 NSAİİ ile gerçekleştirilen iki geniş kontrollü klinik çalışmada miyokart infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (bk. Bölüm 4.3).

LEODEX, koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bk. Bölüm 4.4.).

Sonuç olarak, kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı gelişmiş, periferik arteriyel hastalık ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar sadece dikkatli bir değerlendirme yapıldıktan sonra deksketoprofen trometamol ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini (örneğin, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içmek) taşıyan hastalarda uzun süreli tedaviye başlamadan önce benzer bir değerlendirme yapılmalıdır.

Seçici olmayan tüm NSAİİ'ler, trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla kanama süresini uzatabilir. Postoperatif dönemde deksketoprofen ve profilaktik düşük moleküler ağırlıklı heparin dozlarının birlikte kullanımı kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiş ve pıhtılaşma parametreleri üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, varfarin veya diğer kumarinler veya heparinler gibi hemostaz ile etkileşime giren tedavi alan hastalar, deksketoprofen uygulanıyorsa dikkatle izlenmelidir (bk. Bölüm 4.5).

Yaşlı hastaların kardiyovasküler fonksiyonlarında bozukluk olma olasılığı daha yüksektir (bk. Bölüm 4.2).

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, deksketoprofen de hipertansiyon oluşumuna veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olur ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olabilir. Tiyazid grubu diüretikler ya da kıvrım diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedaviye yanıtları azalabilir. Deksketoprofen de dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli

kullanılmalıdır. Deksketoprofen tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı (KB) 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 dahil NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadiren olmak üzere; eksfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil bazı ölümcül ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir. 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 deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya başka herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi görüldüğü ilk anda LEODEX kesilmelidir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi deksketoprofen ile de ilaca daha önceden maruz kalıp kalmadığı bilinmeyen bazı hastalarda, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. LEODEX, aspirin triadı (Astımlılarda görülen analjezik intolerans veya asetilsalisilik asit intoleransına (ASAİ) "Aspirin triadı" denilmektedir.) olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli ve polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm görülen astımlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. (bk. Bölüm 4.3. ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Önceden var olan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Gebelik:

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 kapanmasına neden olabilir. LEODEX gebeliğin üçüncü trimesterinde ve laktasyonda kontrendikedir.

Önlemler

Genel:

Deksketoprofenin kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidlerin 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.

LEODEX'in ateş ve inflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanabilirliğini azaltabilir.

Hepatik etkiler:

Deksketoprofen de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde üst sınıra kadar 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 aktivitelerinde ciddi 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 bozukluğuna işaret eden rahatsızlığı olan veya anormal karaciğer test sonucu olan hastalarda, deksketoprofen ile tedavi sırasında daha ciddi hepatik reaksiyonlar gelişmiş olabileceği için hasta bu açıdan da değerlendirilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk sürer veya kötüleşirse, karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse veya diğer bulgular (örneğin; eozinofili, deri döküntüleri vs.) görülürse LEODEX tedavisi kesilmelidir ve uygun tetkikler istenmelidir.

Hematolojik etkiler:

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

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerine etkileri kantitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden dolayı istenmeyen etkilerin görülmesi muhtemel hastalar LEODEX kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Hastalar için Bilgi

Bir NSAİİ ile tedaviyi başlatmadan önce ve devam eden tedavi süresince, periyodik olarak hastalara aşağıdaki bilgilerin verilmesi gerekir. Hastaların yazılan her reçeteye eşlik eden NSAİİ Kılavuzu'nu okuması teşvik edilmelidir.

1. Diğer NSAİİ'ler gibi, LEODEX de miyokart infarktüsü veya inme gibi ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir. Bu tür yan etkiler hastaneye yatışla ve hatta ölümle sonuçlanabilir. Her ne kadar ciddi KV olaylar uyarıcı semptomlar olmadan meydana gelebilirse de, hastaların göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, konuşma güçlüğü gibi semptom ve bulgular konusunda tetikte olmaları ve gösterge oluşturan herhangi bir semptom veya bulgu gözlediği anda tıbbi tavsiye aramaları gerekir. Hastalara bu izlemin taşıdığı önemin anlatılması gerekir (bk. UYARILAR, Kardiyovasküler Etkiler).

2. Diğer NSAİİ'ler gibi, LEODEX de gastrointestinal rahatsızlık ve nadir olarak ülser, kanama gibi hastaneye yatışla ve hatta ölümle sonuçlanan ciddi gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Her ne kadar ciddi gastrointestinal kanal ülserasyonları ve kanama, uyarı semptomları olmadan da meydana gelebilse de, hastaların ülserasyon ve kanama semptomlarına karşı tetikte olması; epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi gösterge oluşturan herhangi bir semptom veya bulgu gözlediği anda tıbbi tavsiye istemeleri

gerekir. Hastalara bu izlemin taşıdığı önemin anlatılması gerekir (bk. UYARILAR, Gastrointestinal Etkiler: Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski).

3. Diğer NSAİİ'ler gibi, LEODEX de ciltte ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Bu tür yan etkilere hastaneye yatış ve hatta ölümle neticelenebilir. Her ne kadar ciddi cilt reaksiyonları uyarı semptomları ve bulguları olmadan da meydana gelebilse de, hastaların ciltte kabartı, döküntü, ateş veya kaşıntı gibi aşırı duyarlılık semptom ve bulgularına karşı tetikte olması; gösterge oluşturan herhangi bir semptom veya bulgu gözlemediği anda tıbbi tavsiye istemesi gerekir. Hastalara, herhangi bir tipte cilt döküntüsü gelişirse derhal ilacı kesmeleri ve en kısa sürede hekime başvurmaları tavsiye edilmelidir.

4. Hastaların açıklanamayan kilo artışı veya ödemle ilgili semptom ve bulgularını derhal hekimlerine bildirmesi gerekir.

5. Hastaların karaciğer toksisitesiyle ilgili uyarıcı semptom ve bulgular (örneğin; bulantı, yorgunluk, uyuşukluk, kaşıntı, sarılık, karın sağ üst kadranda hassasiyet ve grip benzeri semptomlar) hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Eğer bunlar oluşursa, hastaya tedaviyi derhal kesmesi ve hemen tıbbi tedavi araması gerektiği anlatılmalıdır.

6. Hastaların anafilaksi benzeri reaksiyon belirtileri (ör. soluk almada güçlük, yüzde ve boğazda şişme) konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Eğer bunlar meydana gelirse, hastanın derhal acil tıbbi tedavi araması gerektiği anlatılmalıdır (bk. UYARILAR).

7. Hamileliğin son evresinde diğer NSAİİ'ler gibi LEODEX de kullanılmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabilir.

Önceden var olan astım:

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

Laboratuvar testleri:

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiği için, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun süreli 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 (örneğin; eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkarsa ya da kötüleşirse LEODEX tedavisi durdurulmalıdır.

Diğer bilgiler:

Aşağıdaki rahatsızlıkları olan hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır:

- porfirin metabolizmasının konjenital bozukluğu (ör. akut aralıklı porfiri)
- dehidratasyon
- büyük ameliyattan hemen sonra

Doktor uzun süreli deksketoprofen tedavisinin gerekli olduğunu düşünürse, hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile kan sayımı düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Çok nadir durumlarda ciddi akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin, anafilaktik şok) gözlenmiştir. LEODEX alımını takiben şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ilk belirtilerinde, tedavi kesilmelidir. Semptomlara bağlı olarak, tıbbi olarak gerekli prosedürler uzman sağlık görevlileri tarafından başlatılmalıdır.

Kronik rinit, kronik sinüzit ve/veya nazal polipoz ile kombine olarak astımı olan hastalar, asetilsalisilik asit ve/veya NSAİİ'lere karşı diğer insanlardan daha yüksek risk altındadır. Bu tıbbi ürünün uygulanması, özellikle asetilsalisilik aside veya NSAİİ'lere alerjisi olan hastalarda, astım ataklarına veya bronkospazma neden olabilir (bk. Bölüm 4.3).

LEODEX hematopoetik bozukluklar, sistemik lupus eritematozus veya karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler gibi, deksketoprofen bulaşıcı hastalıkların semptomlarını maskeleyebilir.

Altta yatan enfeksiyon semptomlarının maskelenmesi

Deksketoprofen, uygun tedavinin gecikmeli başlatılmasına ve dolayısıyla enfeksiyonun sonucunun kötüleşmesine neden olabilecek enfeksiyon semptomlarını maskeleyebilir. Bu, bakteriyel toplum kökenli pnömonide ve suçiçeği için bakteriyel komplikasyonlarda gözlenmiştir. Bu ilaç, enfeksiyon ile ilişkili ağrının giderilmesi için uygulandığında enfeksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Hastane dışı ortamlarda, semptomlar devam ederse veya kötüleşirse hasta bir doktora danışmalıdır.

İstisnai olarak, suçiçeği ciddi kutanöz ve yumuşak dokuların enfeksiyöz komplikasyonlarının kaynağı olabilir. Bugüne kadar, NSAİİ'lerin bu enfeksiyonların kötüleşmesinde neden olan rolü göz ardı edilemez. Bu nedenle, suçiçeği durumunda LEODEX kullanımından kaçınılması önerilir.

Diğer NSAİİ'ler gibi, deksketoprofen enfeksiyöz hastalıkların semptomlarını maskeleyebilir. NSAİİ'lerin kullanımı ile geçici yumuşak doku enfeksiyonları agrevasyonu izole vakalarda bildirilmiştir. Bu yüzden tedavi sırasında bakteriyel enfeksiyon belirtilerinin ortaya çıkması veya ağırlaşması durumunda, hastanın vakit kaybetmeden bir doktora başvurması tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve ergenlerde kullanımının güvenli olup olmadığı tespit edilmemiştir.

Her bir LEODEX, 5 mL bira veya 2,08 mL şaraba eşdeğer 200 mg etanol içermektedir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalarda dikkate alınmalıdır.

LEODEX'in her dozu 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki etkileşimler genelde tüm non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar için geçerlidir:

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- Yüksek doz salisilatlar (≥ 3 g/gün) ve diğer NSAİİ'ler (siklooksijenaz-2 seçici inhibitörleri dahil): Sinerjistik etkiyle gastrointestinal ülser ve kanama riskini arttıracabilecekleri için, birkaç NSAİİ'nin eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.
- Antikoagülanlar: Deksketoprofenin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması, platelet fonksiyonunu inhibe etmesi ve gastroduodenal mukoza hasarına yol açması nedeniyle NSAİİ'ler varfarin benzeri antikoagülanların etkilerini arttırabilirler (bk. Bölüm 4.4). Eğer 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 ülser veya kanama riskinde artış (bk. Bölüm 4.4).
- Lityum (birçok NSAİİ'lerle tanımlanmıştır): NSAİİ'ler kan lityum düzeylerini (lityumun böbreklerle atılımını azaltarak) artırır ve toksik düzeylere ulaşmasına neden olabilirler. Dolayısıyla bu parametre, deksketoprofen ile tedavinin başlangıcı, ayarlanması ve kesilmesi sırasında izlemeyi gerektirir.
- Metotreksatin 15 mg/hafta veya daha yüksek dozlarda kullanılması: Genelde, anti inflamatuvar ajanlarla renal klirensinde meydana gelen azalma nedeniyle gelişen, metotreksatin hematolojik toksisitesinde artış.
- Hidantoinler ve sülfonamidler: Bu bileşiklerin toksik etkileri artabilir.
- Aspirin: LEODEX aspirinle birlikte verildiğinde, serbest LEODEX klirensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, LEODEX ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını artırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Diüretikler, ADE inhibitörleri, antibakteriyel aminoglikozidler ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri: Deksketoprofen, diüretiklerin ve diğer antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir. Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan bazı hastalarda (ör. dehidrate hastalar ya da böbrek fonksiyonu bozulmuş yaşlı hastalar), siklooksijenazı inhibe eden ajanlar ve ADE inhibitörleri ya da anjiyotensin II reseptör antagonistlerin veya antibakteriyel aminoglikozidlerin birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonunun genellikle geri dönüşlü olacak şekilde daha da bozulmasına neden olabilir. Deksketoprofen ile bir diüretikğin birlikte reçetelendirildiği durumlarda hastaların yeterli düzeyde hidrate olduklarından emin olunmalı ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyonlar izlenmelidir (bk. Bölüm 4.4).
- Metotreksatin 15 mg/hafta'dan daha düşük dozlarda kullanılması: Genelde antiinflamatuvar bileşiklerle renal klirensinin azaltılmasına bağlı olarak metotreksatin hematolojik toksisitesi artar. Kombinasyonun ilk haftalarında kan sayımı haftalık olarak izlenmelidir. Hafif renal fonksiyon bozukluğu olan durumlarla, yaşlılarda da izleme artırılmalıdır.
- Pentoksifilin: Kanama riskinde artış olabilir. Klinik izleme arttırılmalı ve kanama zamanı daha sık kontrol edilmelidir.

- Zidovudin: NSAİİ başladıktan bir hafta sonra meydana gelen şiddetli anemi ile, retikülositler üzerindeki etkisi aracılığı ile alyuvar toksisitesinde artış riski NSAİİ'ler ile tedaviye başladıktan bir iki hafta sonra tam kan sayımı yapılmalı ve retikülosit sayısı kontrol edilmelidir.
- Sülfonilüreler: NSAİİ'ler plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak sülfonilürelerin hipoglisemik etkilerini artırabilirler.

Göz önünde bulundurulması gereken kombinasyonlar:

- Beta-blokörler: Bir NSAİİ ile tedavi, prostaglandin sentezinde azalma ile antihipertansif etkileri azaltabilir.
- Siklosporin ve takrolimus: NSAİİ'lerin renal prostaglandin aracılıklı etkileriyle nefrotoksiste artabilir. Kombinasyon tedavisi sırasında renal fonksiyon ölçülmelidir.
- Trombolitikler: Kanama riskinde artma.
- Anti-platelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskinde artış (bk. Bölüm 4.4)
- Probenesid: Deksketoprofenin plazma konsantrasyonları artabilir; bu etkileşme renal tübüler sekresyon bölgesindeki inhibitör bir mekanizmaya ve glukuronokonjugasyona bağlı olabilir ve deksketoprofen dozunun ayarlanmasını gerektirir.
- Kardiyak glikozitleri: NSAİİ'ler plazma glikozid konsantrasyonunu arttırabilirler.
- Mifepriston: Teorik olarak, prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin, mifepristonun etkinliğini değiştirebilme riski vardır. NSAİİ'ler mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.
- Kinolon antibiyotikleri: Hayvan deneylerinden edilen veriler, NSAİİ'ler ile birlikte yüksek dozda kinolon alımının, konvülsiyonların gelişme riskini artırabileceğini göstermektedir.
- Tenofovir: NSAİİ ile eşzamanlı kullanım, plazma üre azotunu ve kreatinini artırabilir, böbrek fonksiyonu üzerinde potansiyel bir sinerjik etkiyi kontrol etmek için böbrek fonksiyonu izlenmelidir.
- Deferasiroks: NSAİİ'lerle birlikte kullanılması gastrointestinal toksiste riskini artırabilir. Deferasiroksun bu maddelerle birlikte kullanılması durumunda yakın klinik izleme gereklidir.
- Pemetrekset: NSAİİ'lerle birlikte kullanılması pemetrekset eliminasyonunu azaltabilir, bu nedenle daha yüksek dozlarda NSAİİ'ler uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 45 ila 79 mL/dk), pemetrekset uygulamasından 2 gün önce ve 2 gün sonra pemetrekset ile eş zamanlı NSAİİ uygulamasından kaçınılmalıdır.
- 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 (bk. Bölüm 4.4) ve diüretik etkililiğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmadığı için kullanımı önerilmemektedir.

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)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

LEODEX'in gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanılması kontrendikedir (bk. Bölüm 4.3).

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo-fetal gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentezi inhibitörlerinin kullanılmasından sonra düşük, kardiyak malformasyon ve karın duvarının doğuştan, yarık şeklinde açık olması ile tanımlanan teratojenik bir etki oluşum riskinde artışla ilgili bir kaygıyı ortaya çıkarmışlardır. Kardiyovasküler malformasyon için mutlak risk %1'in altında iken, yaklaşık %1,5 düzeyine yükselmiştir. Doz arttıkça ve tedavi süresi uzadıkça riskin arttığı düşünülmektedir.

Gebeliğin 20. haftasından itibaren deksketoprofen kullanımı fetal renal disfonksiyona bağlı oligohidramniyosa neden olabilir. Bu, tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra meydana gelebilir ve genellikle tedavi kesildiğinde geri dönüşlüdür. Ek olarak, ikinci trimesterde tedaviyi takiben duktus arteriozus konstriksiyonu raporları olmuştur ve bunların çoğu tedavinin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Bu nedenle kesin gerekli olmadıkça, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, deksketoprofen trometamol 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. 20. gebelik haftasından itibaren birkaç gün deksketopropene maruz kaldıktan sonra oligohidramnios ve duktus arteriozus daralması için antenatal izleme düşünülmelidir. Oligohidramnios veya duktus arteriozus daralması bulunursa deksketoprofen kesilmelidir. Hayvanlarda, bir prostaglandin sentez inhibitörü uygulanmasının, implantasyon öncesi ve sonrası kayıplarda artışla ve embriyo-fetal ölümle sonuçlandığı gösterilmiştir. Ek olarak, organogenetik dönemde bir prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler sistem dahil olmak üzere çeşitli malformasyon insidanslarının arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, deksketoprofen ile yapılan hayvan çalışmaları üreme toksisitesi varlığını göstermemiştir (bk. Bölüm 5.3).

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri fetüsü aşağıdaki risklerle karşı karşıya getirirler:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozusun erken daralması/kapanması ve pulmoner hipertansiyon),
- Böbrek yetmezliği (yukarı bakınız)

Gebeliğin sonunda ise anne ve yenidoğan aşağıdaki risklerle karşı karşıya kalabilir:

- Oldukça düşük dozlarda dahi görülebilen anti-agregasyon etki nedeniyle kanama zamanının olası uzaması,
- Geç veya uzamış doğum eylemine neden olabilecek şekilde uterus kasılmalarının inhibisyonu

Laktasyon dönemi

Deksketoprofenin anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. LEODEX emzirme sırasında kontrendikedir (bk. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Diğer NSAİİ'ler gibi, deksetoprofen trometamol kullanımı kadın üremesinde bozukluğa sebep olabilir ve hamile kalmaya çalışan kadınlarda önerilmez. Gebe kalmakta güçlük çeken ya da infertilite açısından incelenen kadınlarda, deksetoprofen trometamol kullanımının bırakılması düşünülmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LEODEX tabletleri baş dönmesi, görme bozuklukları veya uyuşukluk gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Bu durumlarda, tepki verme, karayolu trafiğinde aktif olarak yer alma ve araç kullanma yeteneği bozulabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılmasında aşağıda belirtilen terminoloji kullanılmıştır:

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

Parenteral deksetoprofen ile yapılan klinik çalışmalarda deksetoprofen trometamol ile ilişkili olma olasılığı bulunduğu rapor edilen ayrıca LEODEX'in ruhsatının alınmasından sonra bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda tablo şeklinde gösterilmekte olup reaksiyonlar sistem organ sınıfına göre düzenlenip görülme sıklığına göre sıralanmışlardır.

SİSTEM ORGAN SINIFI	Yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/100$)	Çok seyrek izole bildirimler ($< 1/10.000$)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Anemi		Nötropeni Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Larinks ödemi	Anaflaktik şok dahil anaflaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperglisemi, hipoglisemi, hipertrigliseride mi, anoreksi	
Psikiyatrik hastalıklar		Uykusuzluk, anksiyete		
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuklama	Parestezi, senkop	
Göz hastalıkları		Bulanık görme		

Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo	Kulak çınlaması (tinnitus)	
Kardiyak hastalıklar		Çarpıntı (palpitasyon)	Ekstrasistol, taşikardi	
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon, yüzde kızarıklık	Hipertansiyon, yüzeysel tromboflebit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Bradipne	Bronkospazm, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, kusma	Karın ağrısı, dispepsi, diyare, kabızlık, kan kusma, ağız kuruluğu	Peptik ülserasyon, peptik ülser kanaması veya perforasyonu (bk. Bölüm 4.4)	Pankreas ihtihabı
Hepatobiliyer hastalıklar			Hepatoselüler hasar	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Dermatit, prurit, deri döküntüsü, terleme artışı	Ürtiker, akne	Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), Anjiyo ödem, yüzde ödem, fotosensitivite reaksiyonları
Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Kas sertleşmesi, eklem sertleşmesi, kas krampları, bel ağrısı/sırt ağrısı	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Akut renal yetmezlik, poliüri, böbrek ağrısı, ketonüri, proteinüri	Nefrit veya nefrotik sendrom
Üreme sistemi ve Meme			Adet dönemi bozuklukları, prostat	

hastalıkları			bozuklukları	
Genel bozukluklar ve Uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yeri ağrısı, inflamasyon içeren enjeksiyon yeri reaksiyonları, morarma veya kanama	Ateş, kas yorgunluğu, ağrı, soğuk hissi,	Rigor, periferik ödem	
Araştırmalar			Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler	

Gastrointestinal: En sık gözlemlenen advers olaylar gastrointestinal özelliktedirler. Özellikle yaşlılarda olmak üzere bazen ölümcül seyredebilen peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal kanama meydana gelebilmektedir (bk. Bölüm 4.4). İlacın kullanımından sonra bulantı, kusma, diyare, flatulans, kabızlık, dispepsi, karın ağrısı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolit ve Crohn hastalığında kötüleşme (bk. Bölüm 4.4 Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri) bildirilmiştir. Daha nadiren gastrit gözlenmiştir.

NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir.

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi aşağıdaki istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir: Belirgin olarak sistemik lupus eritematozus veya karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda oluşabilen aseptik menenjit ve hematolojik reaksiyonlar (purpura, aplastik ve hemolitik anemi ve nadiren agranülositoz ve medullar hipoplazi).

Stevens Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz (oldukça nadir) dahil bullöz reaksiyonlar bildirilmiştir.

Klinik araştırmalar ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozda ve uzun süreli tedavide) kullanılmasına arteriyel trombotik olaylarda (örneğin; miyokart infarktüsü veya inme) hafif risk artışının eşlik edebildiğini ileri sürmektedir (bk. Bölüm 4.4).

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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozu takiben ortaya çıkan semptomlar bilinmemektedir. Benzer tıbbi ürünler, gastrointestinal (kusma, anoreksi, abdominal ağrı) ve nörolojik (uyuşukluk, vertigo, dezoryantasyon, baş ağrısı) rahatsızlıklara neden olmuştur.

Kazara veya fazla alımı veya uygulanması durumunda hastanın klinik durumuna göre acilen, semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Deksketoprofen trometamol diyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmasötik grubu: Antiinflamatuvar ve antiromatik ürünler, non-steroidler, propiyonik asit türevi

ATC kodu: M01AE17

Deksketoprofen trometamol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) grubuna dahil analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır (M01AE).

Etki mekanizması

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilişkilidir.

Özellikle, araşidonik asitin, prostaglandinler (PGE1, PGE2, PGF2 α , ve PGD2) ve aynı zamanda prostasiklin (PGI2) ve tromboksanları (TxA2 ve TxB2) oluşturan 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.

Farmakodinamik etkiler

Deksketoprofenin deney hayvanları ve insanlar üzerinde COX-1 ve COX-2 aktiviteleri için bir inhibitör olduğu gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksketoprofen trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir.

Orta ile şiddetli ağrıların giderilmesinde IM ve IV olarak kullanılan deksketoprofen trometamolün analjezik etkinliği, kas-iskelet sistemi ağrılarında (akut bel ağrısı modeli) ve renal kolikte olduğu kadar cerrahi ağrı modellerinde (ortopedik ve jinekolojik cerrahi/mide cerrahisi) de incelenmiştir.

Yapılan çalışmalarda analjezik etki hızlı başlamış ve ilk 45 dakika içinde en yüksek seviyesine erişmiştir. 50 mg deksketoprofen alımından sonraki analjezik etki süresi genellikle 8 saattir.

Postoperatif ağrı ile ilgili klinik çalışmalar, deksketoprofenin, opioidler ile birlikte kullanıldığında opioid ihtiyacını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Hastaların kontrolündeki bir analjezik cihaz vasıtasıyla morfin aldığı postoperatif ağrı giderme konusundaki bir çalışmada, deksketoprofen ile tedavi görmekte olan hastalar, plasebo grubunda bulunan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha az morfine (%30-45 arası daha az) ihtiyaç duymuşlardır

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Deksketoprofen trometamolün IM yolla verilmesinden sonra, doruk konsantrasyonuna 20 dakikada erişilmektedir (10 ile 45 dakika arasındadır). 25 ile 50 mg arasındaki tek doz için, eğrinin altında kalan alanın (EAA), hem IM hem de IV kullanımlardan sonra doza orantılı olduğu kanıtlanmıştır.

Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarda, son IM veya IV enjeksiyon sonrasındaki C_{maks} ve EAA değerlerinin tek bir dozun alınmasından sonra elde edilenlerden farklı olmadığı gözlenmiştir. Bu durum vücutta ilaç birikiminin olmadığını göstermektedir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanan (%99) diğer ilaçlarda olduğu gibi, dağılım hacminin ortalama değeri 0,25 L/kg'dan düşüktür. Dağılım yarı ömrü yaklaşık olarak 0,35 saattir.

Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarda, son intramusküler veya intravenöz uygulamadan sonra C_{maks} ve EAA'nın tek bir dozdan sonra elde edilenden farklı olmadığı gözlenmiştir, bu da ilaç birikimi olmadığını gösterir.

Biyotransformasyon:

Deksketoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiyomerinin elde edilmesi, insanlarda S-(+) enantiyomerinin, R-(-) enantiyomerine dönüşmediğini göstermektedir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü 1-2,7 saat arasında değişmektedir. Deksketoprofenin başlıca eliminasyon yolu, glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atımdır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Deksketoprofen trometamol, intramusküler veya intravenöz uygulamayı takiben sistemik maruziyet sırasında doza bağlı bir artış ile doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Tek ve tekrarlanan oral dozlarda sağlıklı yaşlı bireylerde (65 yaş ve üzeri) ilacın vücutta kalış süresi genç gönüllülere göre anlamlı olarak daha fazladır (%55'e kadar). Bununla beraber, doruk konsantrasyonları ve doruk konsantrasyonlara ulaşmak için geçen zamanda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Tek ve tekrarlanan dozlardan sonra ortalama eliminasyon yarı ömrü uzamakta (%48'e kadar) ve total klirens ise azalmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Preklinik veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, üreme toksisitesi ve immunofarmakolojinin klasik çalışmalarına dayanarak insanlar için Kısa Ürün Bilgileri'nin diğer bölümlerinde daha önce belirtilenler dışında özel bir tehlike göstermemiştir. Farelerde ve maymunlarda yürütülen kronik toksisite çalışmaları, insan için

önerilen maksimum dozdan 2 kat daha yüksek dozlarda, Ters Etki Gözlemlenmeyen Düzey (No Observed Adverse Effect Level) (TEGD) vermiştir. Maymunlarda, yüksek dozlarda gözlenen başlıca istenmeyen etki dışkıda kan, vücut ağırlığı artışında azalma ve en yüksek dozda, eroziv gastrointestinal lezyonlardır. Maymunlarda, yüksek dozlarda gözlenen başlıca istenmeyen etki doza bağımlı olarak oluşan gastrointestinal erozyonlar ve ülserlerdir. Bu etkiler, önerilen maksimum insan dozundan 14-18 kat daha yüksek bir ilaç maruziyetini belirleyen dozlarda ortaya çıkmıştır. Hayvanlarda kanserojen potansiyel üzerine çalışma yoktur.

NSAİİ'lerin tüm farmakolojik sınıfı için kabul edildiği gibi, deksketoprofen trometamol, hayvan modellerinde, hem dolaylı olarak hamile annelerde gastrointestinal toksisite yoluyla, hem de doğrudan fetüsün gelişimi üzerine etkisiyle embriyo-fetal sağkalımda değişikliklere neden olabilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Etanol
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Çökelmeye neden olacağı için, LEODEX, dopamin, prometazin, pentazosin, petidin veya hidroksizin solüsyonlarının küçük hacimleri ile (örneğin, bir enjektörde) karıştırılmamalıdır.

Bölüm 6.6'da ifade edildiği şekilde elde edilen infüzyon için kullanılacak olan seyreltilmiş çözeltiler, prometazin veya pentazosin ile karıştırılmamalıdır.

Bu ürün Bölüm 6.6'da bahsedilenler dışında başka hiçbir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Bölüm 6.6'da verilen talimatlara göre seyreltilen ve gün ışığından yeterince korunarak saklanan seyreltik çözeltinin, 25°C'de 24 saat boyunca kimyasal olarak stabil kaldığı gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün seyreltildikten sonra derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmazsa, kullanımdan önceki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğunda olacaktır ve seyreltme işlemi, kontrollü ve aseptik koşullarda gerçekleşmemişse saklama süresi ve koşulu normal olarak 2 ila 8°C'de 24 saatten daha uzun bir süre olmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.
Ampulleri orijinal karton kutularında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, enjeksiyonluk çözelti için 2 mL’lik solüsyon içeren amber renkli 6, 10 ve 20 adetlik Tip I cam ampuller kullanma talimatı ile birlikte sunulur.

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

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

IV yolla uygulanacağı zaman, bir ampul (2 mL) içeriği normal salin, glukoz veya Ringer laktat solüsyonu ile 30 mL ile 100 mL arasında bir hacme seyreltilmelidir. Solüsyon aseptik olarak seyreltilmelidir ve güneş ışığından korunmalıdır (bk. Bölüm 6.3). Seyreltilmiş çözelti berrak olmalıdır.

İnfüzyon için 100 mL normal salin veya glukoz çözeltisinde seyreltilmiş çözeltilerin, enjeksiyon için aşağıdaki ilaçlarla uyumlu oldukları gösterilmiştir:

- Dopamin, heparin, hidroksizin, lidokain, morfin, petidin ve teofilin.

LEODEX ile seyreltilmiş olan solüsyonlar, plastik ambalajlarda saklandığında veya Etil Vinil asetat (EVA), Selüloz Propiyonat (CP), Düşük Yoğunluktaki Polietilen (LDPE) veya Poli Vinil Klorür (PVC) maddelerinden yapılmış cihazlar yolu ile verildiğinde, etkin madde ile saklama ortamı arasında bir etkileşim görülmemiştir.

LEODEX tek kullanımlıktır ve kalan solüsyon atılmalıdır. İlacı uygulamadan önce çözeltinin berrak ve renksiz olduğundan emin olmak için çözelti gözle incelenmelidir, Partiküllü madde gözleniyorsa kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

243/03

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:11.06.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ