

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİO-DEKSOLEX 25 mg/4 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir tablet 25 mg deksketopropene eşdeğer 36.90 mg deksketoprofen trometamol ve 4 mg tiyokolşikosid içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 10.600 mg

Gliseril distearat 3.975 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Sarı, yuvarlak, bikonveks, çift tarafı çentikli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmedikçe;

Tedavi dozu günde 3 defa 1 adet TİO-DEKSOLEX 25 mg/4 mg film tablettir.

TİO-DEKSOLEX uzun süreli kullanım için düşünülmemelidir ve tedavi semptomatik dönem ile sınırlandırılmalıdır. Önerilen tedavi süresi 5-7 gündür.

Günlük toplam doz, TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki deksketoprofen için 75 mg'ı, tiyokolşikosid için 16 mg'ı geçmemelidir.

Uygulama şekli:

Sadece oral kullanım içindir.

Film kaplı tabletler tok karına bir bardak su (150 mL) ile alınmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki deksketoprofenin başlangıç dozu 50 mg günlük toplam doza indirilmelidir. Deksketoprofen orta

ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır. TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki tiyokolşikosidin böbrek yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki deksketoprofen tedavisine düşük dozlarda (deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg olmalı) başlanması ve hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Deksketoprofen şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır. TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki tiyokolşikosidin karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki deksketoprofenin çocuklarda ve adölesanlarda yapılmış çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. TİO-DEKSOLEX, 18 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki deksketoprofen tedavisine dozaj aralığının en düşüğünden (deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg olmalı) başlanması önerilmektedir. İyi tolerans gösterdikleri doğrulandıktan sonra dozaj genel popülasyon için önerilen miktarlara yükseltilebilir. TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ile tedavi sırasında gastrointestinal sistem (GİS) kanaması için hastaların düzenli olarak izlenmesi gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TİO-DEKSOLEX aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Deksketopropene, diğer NSAİİ'lere, tiyokolşikoside veya TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Asetilsalisilik asit veya diğer NSAİİ'leri içeren ilaçların kullanımı ile astım krizi, ürtiker veya alerjik reaksiyonlar gözlenen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lerin şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Anafilaktoid reaksiyonlar ve önceden var olan astım).
- Aktif veya şüpheli peptik ülseri/kanaması olan hastalarda veya tekrarlayan peptik ülser/kanama (kanıtlanmış ülserleşme veya kanamanın iki veya daha fazla farklı epizodu) veya kronik dispepsi öyküsü olan hastalarda,
- Bir önceki NSAİİ tedavisi ile ilgili olarak gastrointestinal kanama veya delinme öyküsü olan hastalarda,
- Gastrointestinal kanama veya diğer aktif kanamaları veya kanama bozukluğu olan hastalarda,

- Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda,
- Bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda,
- Şiddetli kalp yetersizliği olan hastalarda,
- Orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozuklukları olan hastalarda,
- Gevşek paralizisi; adale hipotonisi olan hastalarda,
- Gebelik ve laktasyonda (Bkz. Bölüm 4.6),
- Koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).
- Kontrasepsiyon kullanmayan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda,
- 18 yaş ve altındaki çocuklarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deksketoprofen

Kardiyovasküler (KV) riskler:

NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

TİO-DEXİREN koroner arter by-pass cerrahisi preoperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) riskler:

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

Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Uyarılar:

Çocuklarda ve adolesanlarda deksketoprofenin güvenilirliği tespit edilmemiştir.

Alerjik durum hikayesi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

TİO-DEKSOLEX'in, siklooksijenaz-2 (COX-2) seçici inhibitörler dahil diğer NSAİİ'ler ile eşzamanlı olarak kullanımından kaçınılmalıdır.

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

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

Deksketoprofen dahil NSAİİ'ler mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi ölümcül olabilen ciddi Gİ advers etkilere neden olabilir. Bu ciddi advers etkiler NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda uyarıcı bir belirti ile veya belirti olmadan, tedavi sırasında herhangi bir zamanda yaşanabilir. TİO-DEKSOLEX alan hastalarda Gİ kanama ya da ülserasyon ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir. Bir 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.

Özellikle kanama ya da delinme ile komplike olmuş (Bkz. Bölüm 4.3) ülser geçmişi olan hastalarda ve yaşlılarda, NSAİİ dozu arttıkça gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon riski de artar. NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalarda, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama gelişme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini arttıracak diğer faktörler; oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır. Ülserasyon veya kanama riskini arttıracak oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit gibi antitrombotikler eşzamanlı alan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5). Ölümcül Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda bildirilmiştir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi uygulanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir.

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.

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 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 dikkate alınmalıdır.

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi deksketoprofen trometamol tedavisine başlamadan önce tamamen iyileşme olduğundan emin olmak için herhangi bir özofajit, gastrit ve/veya peptik ülser geçmişi araştırılmalıdır. Gastrointestinal semptomlar veya gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar sindirim bozuklukları, özellikle de gastrointestinal kanama açısından izlenmelidir. NSAİİ'ler, gastrointestinal hastalık öyküsü (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) olan hastalara, hastalıklarının şiddetini arttıracığından (Bkz. Bölüm 4.8) dikkatli bir şekilde verilmelidir.

Koruyucu ajanlar ile birlikte tedavi (ör. mizoprostol veya proton pompası inhibitörü) bu hastalarda ve aynı zamanda eşzamanlı düşük doz asetilsalisilik asit kullanımını gerektiren veya gastrointestinal riski artırması muhtemel diğer ilaçların kullanımını gerektiren hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Gastrointestinal toksisite hikayesi olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, tedavinin başlangıç aşamasında görülen alışıktır olmayan abdominal semptomlar (özellikle gastrointestinal kanama) rapor edilmiştir (bkz bölüm 4.5).

Ülserasyon veya kanama riskini arttıracak oral kortikosteroidler, varfarin gibi

antikoagulanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit 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.

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi, plazma üre nitrojenini ve kreatinini artırabilir.

Renal etkiler:

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinler renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için, hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Bu hastalara NSAİİ uygulanması prostaglandin formasyonunda ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompensasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. Bu hastalarda renal fonksiyon izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3). NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

İlerlemiş böbrek hastalıkları:

Deksketoprofenin ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda deksketoprofen tedavisi önerilmemektedir. Eğer deksketoprofen tedavisinin başlatılması gerekiyorsa, hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

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 artış gözlenmiştir. 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 böyle olayların gelişmesine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptomları ve/veya belirtileri ve bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görülme riskini arttırmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

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 miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3).

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 loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedavi yanıtları bozulabilir, 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.

Hipertansiyon ve/veya hafif-orta konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda NSAİİ tedavisi sırasında uygun izlem ve öneriler gereklidir.

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

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

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

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığı ve karışık bağ dokusu hastalığı:

SLE ve karışık bağ dokusu bozuklukları olan hastalarda, aseptik menenjit riskinde bir artış söz konusu olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Deksketoprofen hematopoetik bozukluklar, sistemik lupus eritematozus veya karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi deksketoprofen trometamol ile de, ilaca daha önceden maruz kalıp kalmadığı bilinmeyen bazı hastalarda, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. TİO-DEKSOLEX, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gözlenen astımlı hastalarda oluşmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Önceden var olan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler gibi deksketoprofen infeksiyöz hastalıkların semptomlarını maskeleyebilir.

Deri reaksiyonları:

Deksketoprofen trometamol de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir eksofoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN) de içeren ve bazıları ölümcül olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk kez meydana geldiğinde TİO-DEKSOLEX kullanımı durdurulmalıdır.

Hamilelik:

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

Önlemler

Genel:

Deksetoprofen trometamolün 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.

TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki deksetoprofen trometamolün ateş ve enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanılabilirliğini azaltabilir.

Hepatik etkiler:

Deksetoprofen trometamol 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 seviyelerinde dikkate değer artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Bu gibi parametrelerde ilaçla ilişkili artışlar olduğunda, tedavi sona erdirilmelidir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir. TİO-DEKSOLEX ile uzun süreli tedavi sırasında, bir ihtiyat tedbiri olarak, karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerekir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vb.) görülürse TİO-DEKSOLEX ile tedavi durdurulmalıdır.

Hematolojik etkiler:

Deksetoprofen trometamol de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür.

Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya brüt 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 göstermeseler bile hemoglobin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kantitatif 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 TİO-DEKSOLEX kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan astım:

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölümlü sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktivite bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara TİO-DEKSOLEX 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 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 (Ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer test sonuçları anormal çıkarsa ya da kötüleşirse TİO-DEKSOLEX alımı durdurulmalıdır.

Tiyokolşikosid

Preklinik çalışmalar, günde iki kez oral uygulamada 8 mg dozlarında gözlenen insan maruziyetine yakın konsantrasyonlarda tiyokolşikosid metabolitlerden birinin (SL59.0955) anöplödiyi (yani, bölünen hücrelerdeki eşit olmayan kromozom sayısı) indüklediğini göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.3). Anöplödi, teratojenisite, embriyo/fetus toksisitesi, spontan düşük ve bozulmuş erkek fertilitesi için bir risk faktörü ve kanser için potansiyel risk faktörü olarak görünmektedir. Tedbir amaçlı olarak, önerilen dozu aşan dozlarda ürün kullanımından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.2.)

Tiyokolşikosidin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Tiyokolşikosid epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir.

Hastalar, potansiyel gebelik riski ve izlenecek olan etkili kontrasepsiyon önlemleri hakkında dikkatli bir şekilde bilgilendirilmelidir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde doz uygun bir şekilde azaltılmalıdır. Hipotoni

durumunda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

TİO-DEKSOLEX her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

TİO-DEKSOLEX her dozunda 10 g'dan az gliseril distearat içerir. Bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deksketoprofen

Aşağıdaki etkileşimler genelde tüm NSAİİ'ler için geçerlidir:

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- İki ya da daha çok NSAİİ'nin (asetilsalisilik asit dahil) eşzamanlı kullanılmasından, advers olay riskini arttırabileceği için, kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Aspirin: Deksketoprofen aspirin ile birlikte verildiğinde, serbest deksketoprofen klerensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, deksketoprofen ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını arttırdığından, genellikle önerilmemektedir.

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

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

Heparinler: Hemoraji riski artar (trombosit fonksiyonu inhibisyonu ve gastroduodenal mukoza hasarına bağlı olarak). Eğer kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir.

Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riski artışı vardır (Bkz. Bölüm 4.4).

Lityum (birçok NSAİİ'lerle tanımlanmıştır): NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu % 15 artar ve renal klerens yaklaşık % 20 azalır. Bu etkilerin nedeni, renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibe edilmesine bağlanmaktadır. Dolayısıyla NSAİİ'ler ve lityum eşzamanlı olarak verildiğinde, hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir.

Metotreksatın, 15 mg/hafta veya daha yüksek dozlarda kullanılması: Genelde antiinflamatuvar ajanlarla metotreksatın renal klerensinin azalmasına bağlı olarak hematolojik toksisitesinde artış gözlenir. NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini arttırabileceğini gösterir. NSAİİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır.

Hidantoinler ve sülfonamidler: Bu bileşiklerin toksik etkileri artabilir.

Dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Diüretikler, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri: Deksketoprofen, diüretiklerin etkisini azaltabilir. Mevcut raporlarda, NSAİİ'lerin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ADE inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır. Kompromize böbrek fonksiyonlu bazı hastalarda (örneğin dehidrate hastalar ya da kompromize böbrek fonksiyonlu yaşlı hastalar) siklooksijenazı inhibe eden ajanlar ve ADE inhibitörleri ya da anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonunun genellikle geri dönüşümlü olacak şekilde daha da bozulmasına neden olabilir. Deksketoprofen ile bir diüretiğin birlikte reçetelendirildiği durumlarda, diüretikler NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini arttırabileceğinden hastaların yeterli düzeyde hidrate olduklarından emin olunmalı ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyonlar izlenmelidir.
- Furosemid: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, deksketoprofen kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu durum, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Renal etkiler) ve diüretiğin etkinliğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.
- Metotraksatin, 15 mg/hafta'dan daha düşük dozlarda kullanılması: Genellikle antiinflamatuvar bileşiklerle renal klerensinin azaltılmasına bağlı olarak metotretksatin hematolojik toksisitesi artar. Kombinasyonun ilk haftalarında kan sayımı haftalık olarak izlenmelidir. Renal fonksiyonların hafifçe bozulmuş olduğu durumlarda ve aynı zamanda yaşlılarda da izlem arttırılmalıdır.
- Pentoksifilin: Kanama riskini arttırır. Klinik izleme arttırılmalı ve kanama zamanı daha sık kontrol edilmelidir.
- Zidovudin: NSAİİ alımına başladıktan bir hafta sonra oluşan şiddetli anemi ile retikülositler 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: NSAİİ'ler, sülfonilüreleri plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak hipoglisemik etkilerini arttırabilirler.

-

Göz önünde bulundurulması gereken kombinasyonlar:

- Beta blokörler: Bir NSAİİ ile tedavi, prostaglandin sentezinde inhibisyon ile antihipertansif etkilerini azaltabilir.
- Siklosporin ve takrolimus: NSAİİ'lerin renal prostaglandin aracılı etkileriyle nefrotoksisite artabilir. Kombinasyon tedavisi süresince renal fonksiyonlar hesaplanmalıdır.
- Trombolitikler: Kanama riskini arttırır.
- Antitrombosit ajanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskini arttırır (Bkz. Bölüm 4.4).
- Probenesid: Deksketoprofenin plazma konsantrasyonları artabilir; bu etkileşme, renal tübüler sekresyon bölgesindeki inhibitor bir mekanizmaya ve glukuronid konjugasyonuna bağlı olabilir ve deksketoprofen dozunun ayarlanmasını gerektirir.
- Kardiyak glikozidler: NSAİİ'ler kalp yetmezliğini kötüleştirebilir, glomerüler filtrasyon

hızını (GFR) düşürebilir ve plazma glikozid seviyelerini arttırabilir.

- Mifepriston: Prostaglandin sentetaz inhibitörleri, teorik olarak mifepristonun etkinliğini değiştirme riski taşıdığından, NSAİİ'ler mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.
- Kinolon antibiyotikler: Hayvan çalışmaları ile elde edilen veriler, NSAİİ'ler ile birlikte yüksek dozda kinolon alımının, konvülsiyon gelişme riskini arttırabileceğini göstermektedir.

Tiyokolşikosid

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Deksketoprofen

Prostaglandin sentezi inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetüs gelişimini ters yönden etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken dönemlerinde prostaglandin sentez inhibitörünün kullanımından sonra düşük ve kalp malformasyonları ve gastroşizis riskinde artış konusunda endişeleri arttırmıştır. Kardiovasküler malformasyonlar için mutlak risk % 1'den az bir orandan yaklaşık olarak % 1,5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavi süresi ile birlikte arttığına inanılmaktadır. Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulamasının, implantasyon öncesi ve sonrası kayıp ve embriyo-fetal ölümden artışa neden olduğu gösterilmiştir. İlave olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentez inhibitörü verilmiş hayvanlarda kardiyovasküler dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidansının artışı bildirilmiştir. Gene de, TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki deksetoprofen trometamol ile yapılan hayvan çalışmaları reproduktif toksisite göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Tiyokolşikosid

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki tiyokolşikosid ile tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Deksketoprofen

TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki deksetoprofen, gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

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

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

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

Gebeliğin sonunda anne ve yeni doğan:

- Kanama zamanının uzama olasılığı, çok düşük dozlarda bile meydana gelebilecek bir antiagregan etki;
- Gecikmiş veya uzamış doğum eylemine neden olabilen uterus kontraksiyonu inhibisyonu.

Tiyokolşikosid

Hayvanlar üzerinde TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki tiyokolşikosid ile yürütülen çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir.

Sonuç olarak, TİO-DEKSOLEX gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Deksketoprofen

Bugüne kadar yapılan sınırlı çalışmalarda, anne sütünde çok düşük konantrasyonlarda NSAİİ'ler görülebilmekle birlikte, TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki deksetoprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Tiyokolşikosid

TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki tiyokolşikosid anne sütüne geçer.

TİO-DEKSOLEX emzirme esnasında kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Deksketoprofen

Diğer NSAİİ'ler ile birlikte, TİO-DEKSOLEX'in içeriğindeki deksetoprofen trometamol kullanımı fertilitiyi etkileyebilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalmakta zorlanan veya infertilite açısından araştırılan kadınlarda deksetoprofen trometamolün

kesilmesi düşünölmelidir.

Tiyokolşikosid

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TİO-DEKSOLEX alındıktan sonra sersemlik, somnolans, baş dönmesi, halsizlik ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkiler olabilir. Etkilenmesi halinde, hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Deksketoprofen

Klinik araştırmalarda deksketoprofen trometamol ile en azından olası ilişkili olabileceği bildirilen istenmeyen etkilerle, deksketoprofen trometamolün pazara verilmesinden, sonra bildirilmiş olan istenmeyen etkiler aşağıda, sistem organ sınıfı ve görölme sıklığına göre sınıflandırılarak verilmiştir.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Laringeal ödem

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: İnsomnia, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik, somnolans
Seyrek: Parestezi, senkop

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo
Çok seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpasyonlar
Çok seyrek: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüz kızarması
Seyrek: Hipertansiyon
Çok seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Bradipne
Çok seyrek: Bronkospazm, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı ve/veya kusma, abdominal ağrı, diyare, dispepsi
Yaygın olmayan: Gastrit, konstipasyon, ağız kuruluğu, flatulans
Seyrek: Peptik ülser, peptik ülser kanaması veya perforasyonu (Bkz. Bölüm 4.4)
Çok seyrek: Pankreatit

Hcpato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit
Çok seyrek: Hepatoselüler hasar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt döküntüleri
Seyrek: Ürtiker, akne, terlemede artış
Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu)
anjyioödem, yüzde ödem, fotosensitivite reaksiyonları, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Poliüri, akut böbrek yetmezliği
Çok seyrek: Nefrit veya nefrotik sendrom

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Menstrüel bozukluklar, prostatik bozukluklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Seyrek: Periferal ödem

Araştırmalar

Seyrek: Karaciğer fonksiyon testi anormalliği

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

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

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

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, aşağıdaki istenmeyen etkiler görülebilir: sistemik lupus eritematozus veya karışık bağ dokusu hastalığı olanlarda özellikle daha fazla görülebilen aseptik menenjit; hematolojik reaksiyonlar (purpura, aplastik ve hemolitik anemi ve nadir olarak agranülositoz ve medüller hipoplazi).

Klinik çalışma ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) arteriyel trombotik olayların (özellikle miyokard infarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Daha nadir rapor edilen diğer advers reaksiyonlar şunlardır:

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

Karaciğer: Anormal karaciğer fonksiyonu, hepatit ve sarılık.

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

sersemlik, kırgınlık, halsizlik ve baş dönmesi.

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

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

Tiyokolşikosid

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

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Kaşıntı, ürtiker, anjiyonörotik ödem gibi anafilaktik reaksiyonlar

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Somnolans, vazovagal senkop, geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Diyare (Bkz. Bölüm 4.4), gastralji, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Alerjik deri reaksiyonu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Deksketoprofen

Deksketoprofen trometamolün aşırı doz semptomları bilinmemektedir. NSAİİ'ler ile ilişkili

olarak şunlar gözlemlenmiştir:

Semptomlar:

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

Terapötik önlemler:

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

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

Renal ve karaciğer fonksiyonu yakından izlenmelidir.

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

Sık ya da uzamış konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir.

Hastanın klinik durumuna göre, başka tedbirler alınması gerekebilir.

Deksketoprofen trometamol vücuttan diyalizle uzaklaştırılabilir.

Tiyokolşikosid

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

Tedavi:

Doz aşımı olduğunda, medikal gözlem ve semptomatik tedbirler önerilmektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

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

Deksetoprofen

Deksetoprofen trometamol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu, non-steroid antiinflamatuvar ilaç grubuna (M01A) dahil analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} ve PGD₂ ve aynı zamanda prostasiklin PGI₂ ve tromboksanları (TxA₂ ve TxB₂) oluşturan, araşidonik asitin siklik endoperoksitlere, PGG₂ ve PGH₂ transformasyonunun inhibisyonu söz konusudur. Ayrıca, prostaglandin sentezinin inhibisyonu, kinin gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, direkt etkiye ilaveten indirekt bir etkiye de neden olur.

Deksetoprofenin hayvan ve insanlar üzerindeki deneylerde COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin

inhibitörü olduğu gösterilmiştir.

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

Tiyokolşikosid

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

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

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

Çeşitli deneysel modellerde oral, subkütan, intraperitoneal ve intramüsküler uygulamalardan sonra tiyokolşikosidin antiinflamatuvar ve analjezik etkinliğe sahip olduğu da anlaşılmıştır.

Ayrıca, farmako-EEG çalışmalarında, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Deksketoprofen

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

Tiyokolşikosid

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

Farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955'tir. Her ik, metabolit için de maksimum plazma konsantrasyonları tiyokolşikosid uygulamasından 1 saat sonra görülür. 8 mg'lık tek bir tiyokolşikosid oral dozundan sonra, SL18.0740'a ait C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla, yaklaşık 60 ng/mL ve 130 ng.saate/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür. C_{maks} yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15.5 ng.saate/mL (3 saate kadar)-39.7 ng.saate/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

Dağılım:

Deksketoprofen

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

Tiyokolşikosid

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

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulama sonrası tiyokolşikosid bu halde tespit edilmemiştir.

Aktif glukuronid metaboliti, 1 saatlik ortalama t_{maks} ile plazmada hızla görülür ve yaklaşık 7 saatlik ortalama terminal yarı ömür ile elimine edilir.

Oral yoldan tek doz 8 mg tiyokolşikosid uygulamasından sonra, tiyokolşikosidin ve aktif glukuronid metabolitinin aktif bileşenlere maruz kalma durumunu yansıtan ortalama eğri altındaki alanı (EAA) yaklaşık 500 ng.saat/mL'dir.

Oral yoldan tek doz 8 mg tiyokolşikosid uygulamasından sonra, aktif glukuronid metabolitinin aktif bileşenlere maruz kalma durumunu yansıtan ortalama eğri altındaki alanı (EAA) yaklaşık 126 ng.saat/ml'dir.

Biyotransformasyon:

Deksketoprofen

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

Tiyokolşikosid

Oral uygulama sonrasında, tiyokolşikosid, önce aglikon 3-demetiltiyokolşikosin veya SL59.0955'e metabolize olur. Bu basamak, temel olarak oral yolla uygulandığında, dolaşımda değişmemiş tiyokolşikosid yokluğunu açıklayan inestinal metabolizma ile meydana gelir.

Daha sonra SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.0740'e metabolize olur ve dolayısıyla, oral uygulaması sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler. Ayrıca, SL59.0955 didemetil- tiyokolşisin'e demetile edilir.

Eliminasyon:

Deksketoprofen

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

Tiyokolşikosid

Radyolojik işaretli tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una dışkıda, %20'sine idrarda rastlanır. İdrarla veya feçesle değişmemiş halde tiyokolşikosid atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955 idrarda ve feçeste bulunur, ancak didemetil- tiyokolşisine

yalnızca feçeşte rastlanır. SL18.0740 metaboliti, tiyokolşikosidin oral uygulaması sonrasında 3.2-7 saat arasında değişen bir görünür yarılanma ömrü ile elimine edilir. SL59.0955 metabolitinin ortalama yarı ömrü yaklaşık 0.8 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Deksketoprofen

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

Tiyokolşikosid

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Deksketoprofen

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta şiddette böbrek bozukluğu olan gönüllülerde, 12.5 mg deksketoprofen trometamolün tek dozunun alınmasının ardından, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sadece C_{maks} 'da sırasıyla % 22 ve % 37 oranında artışlar gözlenmiştir. Genel olarak, böbrek yetersizliği olan hastalarda deksketoprofen için doz ayarlaması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

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

Yaşlılar:

25 mg deksketoprofen trometamolün oral yolla verilmesinin ardından, genç gönüllülerle karşılaştırıldığında, yaşlı gönüllülerin EAA ve yarı ömür değerlerinde yaklaşık % 50'lik bir artış görülmüştür ve tek veya tekrar eden dozlardan sonra, klerenste % 40'lık bir düşüş görülmüştür; T_{maks} ve C_{maks} 'da bir değişim meydana gelmemiştir. Tekrar eden dozları takiben plazmada önemli oranda ilaç birikimi gözlenmese de yaşlı hastalardaki böbrek yetersizliğinde, bu popülasyon için dikkatli bir doz ayarlaması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Tiyokolşikosid

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deksketoprofen

Preklinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, üreme toksisitesi ve immünofarmakolojinin klasik çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir. Fareler ve maymunlar üzerinde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında, Advers Etki Gözlemlenmemiş Düzey (No Observed Adverse Effect Level

(NOAEL)) 3 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir. Yüksek dozlarda gözlenen başlıca istenmeyen etki doz-bağımlı olarak gelişen gastrointestinal erozyonlar ve ülserlerdir.

Tiyokolşikosid

Akut toksisite:

Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde şiddetli kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem kemirgen hem de kemirgen olmayan hayvanlarda konvülsiyonlara sebep olmuştur.

Kronik toksisite:

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

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

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

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

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite:

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

Aglikon metaboliti (3 demetiltiyokolşisin – SL59.0955) in vitro kromozom hasarına (insan lenfositlerinde in vitro mikronukleus testi) ve in vivo kromozal hasara (fare kemik iliğinde in vivo intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif

mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, in vitro testteki konsantrasyonlarda ve in vitro testte, günde iki kez 8 mg'lık tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenenden daha yüksek maruziyetlerde gözlenmiştir. Anöjenik etki bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna neden olabilir. Anöploidi kromozom sayısının değişmesi ve heterozigotluğun kaybı ile kendini gösterir ve teratojenisite, embriyofetotoksisite/spontan düşük, üreme hücrelerini etkilediğinde erkeklerde kısırlık, vücut hücrelerini etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir.

Teratojenite:

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

Fertilite bozuklukları:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH101
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Sarı demir oksit
Mikrokristalin selüloz PH102
Titanyum dioksit
Sodyum nişasta glikolat
Prejelatinize nişasta
Makrogol
Polivinil alkol
Gliseril distearat
Talk

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

20 tablet içeren opak PVC/PVDC/ALU blisterlerde, kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmatrue Sağlık Malzemeleri A.Ş.

Yassıören mah. Ađaçkakan Sok.

No: 15/A Arnavutköy/İSTANBUL

Tel: 0 (212) 444 87 17

Fax: 0 (212) 671 90 70

8. RUHSAT NUMARASI

2024/21

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.02.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ