

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RASTEL 25 mg çentikli film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Deksketoprofen 25 mg

(25 mg deksketoprofen'e eşdeğer 36.9 mg deksketoprofen trometamol)

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 10.40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, yuvarlak, çentikli film kaplı tabletler. Tabletler iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Oral kullanım içindir.

Erişkinler:

Ağrının cinsine ve şiddetine göre önerilen doz genellikle her 4-6 saatte bir 12.5 mg veya 8 saatte bir 25 mg'dır. Günlük toplam doz 75 mg'ı geçmemelidir.

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

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

Uygulama şekli:

Tüm NSAİİ'ler gibi RASTEL tercihen yemekle birlikte ya da yemekten sonra alınmalıdır. Ancak, yiyeceklerle birlikte uygulama ilacın absorpsiyon hızını geciktirdiği için (bakınız Farmakokinetik özellikler), akut ağrı durumunda yemeklerden en az 30 dakika önce alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Hafif böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatin klerensi 60-89 ml/dak) başlangıç dozu 50 mg günlük toplam doza indirilmelidir. RASTEL orta ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatin klerensi < 59 ml/dak) kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar tedaviye düşük dozlarda (50 mg toplam günlük doz) başlamalı ve yakından izlenmelidir. RASTEL şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

RASTEL'in çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle çocuklarda ve adolesanlarda güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Çocuklar ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

RASTEL aşağıdaki durumlarda uygulanmamalıdır:

- Deksketoprofene, diğer NSAİİ'lere veya üründeki herhangi bir yardımcı maddeye (6.1 bölümünde listelenmiş olan) aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alımı sonucunda astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon görülen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu tür hastalarda NSAİİ'lere bağlı şiddetli, nadiren ölümcül olan, anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4.).
- Ketoprofen veya fibratlarla tedavi sırasında bilinen fotoallerjik veya fototoksik reaksiyonlar,

- Aktif veya şüpheli peptik ülseri/kanaması olan hastalarda veya tekrarlayan peptik ülser/gastrointestinal hemoraji veya gastrointestinal kanama, ülserleşme veya perforasyon öyküsü olan hastalar,
- Kronik dispepsisi olan hastalar,
- Bir önceki NSAİİ tedavisi ile ilgili olarak gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalar,
- Aktif kanamaları veya kanama bozukluğu olan hastalar,
- Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalar,
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar,
- Orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (kreatin klerensi < 59 ml/dak),
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar (Child-Pugh kategorisi 10-15),
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar,
- Şiddetli dehidrasyonu olan hastalar (kusma, diyare veya yetersiz sıvı alımından kaynaklı),
- Gebeliğin üçüncü trimesteri boyunca ve laktasyon döneminde (Bkz. Bölüm 4.6),
- RASTEL, koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisinde, peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Kardiyovasküler risk:

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

Gastrointestinal (Gİ) risk

- NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya barsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi Gİ advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar (Bkz. Uyarılar).

Çocuklarda ve adolesanlarda kullanım güvenilirliği tesbit edilmemiştir.

Alerjik durum hikayesi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

RASTEL'in, siklooksijenaz-2 seçici inhibitör dahil diğer NSAİİ'ler ile eşzamanlı olarak kullanımından kaçınılmalıdır.

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

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

Uyarıcı semptomlar veya ciddi Gİ olay öyküsü olsun veya olmasın, tedavinin herhangi bir aşamasında, RASTEL dahil NSAİİ'ler mide, ince barsak ve kalın barsakta inflamasyon, kanama, gibi ölümcül olabilen Gİ advers etkilere neden olabilir. RASTEL alan hastalarda gastrointestinal 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.

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 arttıracı diğer faktörler; oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır.

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

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.

Yaşlılar: Yaşlılarda, NSAİİ'lerin, özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi advers reaksiyonlarının sıklığında bir artış görülmektedir (Bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalar mümkün olan en düşük dozda tedaviye başlamalıdır.

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi deksketoprofen trometamol tedavisine başlamadan önce tamamen iyileşme olduğundan emin olmak için herhangi bir özofajit, gastrit ve/veya peptik ülser geçmişi araştırılmalıdır. Gastrointestinal semptomlar veya gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar sindirim bozuklukları, özellikle de gastrointestinal kanama açısından izlenmelidir.

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

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

Ülserasyon veya kanama riskini arttırabilecek oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya aspirin gibi antitrombositleri eşzamanlı alan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

Tüm non-selektif NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla kanama zamanını uzatabilir. Bu nedenle, hemostazı etkileyen varfarin ya da diğer kumarinler veya heparinler ile tedavi uygulanan hastaların deksketoprofen trometamol kullanması önerilmez.

Renal etkiler

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal 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 bağı 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.

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi RASTEL, plazma üre nitrojenini ve kreatinini arttırabilir. Diğer prostaglandin sentez inhibitörleri gibi, glomerular nefrit, interstisyel nefrit, renal papillar nekroz, nefrotik sendrom ve renal bozukluğa yol açabilen renal sistem üzerindeki yan etkilerle ilişkilendirilebilir.

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

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

İlerlemiş böbrek hastalıkları:

Orta-şiddetli renal disfonksiyonu olan hastalarda (kreatin klerensi < 59 ml/dk) RASTEL kontrendikedir.

Hepatik foksiyon 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.

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler trombotik olaylar

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard

infarktüsü ve inme riskinde artma 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 görölme 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 görölmesi halinde yapması gerekenler konusunda önceden bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görölme 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 miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). RASTEL, koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, 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).

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

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

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi deksketoprofen ile de, ilaca daha önceden maruz kalıp kalmadığı bilinmeyen bazı hastalarda, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. RASTEL, 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. (Bkz. Bölüm 4.3. ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri — Önceden varolan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Hamilelik:

Gebeliğin üçüncü trimesterinde diğer NSAİİ'ler gibi deksketoprofen de kullanılmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun (anne karnında açık olup doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken

kapanmasına neden olabilir. RASTEL, gebeliğin 3. trimesterinde ve laktasyon döneminde 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. RASTEL'in ateş ve enfiamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz 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 bozukluğu semptomuna işaret eden rahatsızlığı olan veya anormal karaciğer test sonucu olan hastalarda, deksketoprofen ile tedavi sırasında daha ciddi hepatik reaksiyon olaylarının gelişmiş olabileceği açısından değerlendirilmelidir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin; eozinofili, deri döküntüleri vb.) görülürse RASTEL ile tedavi durdurulmalı 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

sürelî 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 RASTEL kullanımını 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 reaksiyon bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara RASTEL 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 (örneğin; eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkarsa ya da kötüleşirse RASTEL tedavisi durdurulmalıdır.

RASTEL her tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; içerdiği sodyum miktarı göz önüne alındığında herhangi bir yan etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki etkileşimler genelde tüm non steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) için geçerlidir:

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- Yüksek doz silikatlar da ($\geq 3\text{g/gün}$) dahil olmak üzere diğer NSAİİ'ler: Sinerjistik etkiyle gastrointestinal ülser ve kanama riskini arttıracaklarından, birkaç NSAİİ'nin eşzamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.
- Antikoagülanlar: NSAİİ'ler, varfarin (Bkz. Bölüm 4.4) gibi antikoagülanların etkilerini, deksketoprofenin plazma proteinine yüksek oranda bağlanması, trombosit fonksiyonunu inhibe etmesi ve gastroduodenal mukoza hasarına yol açması nedeniyle arttırabilir. Eğer bu kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir.
- Heparinler: Hemoraji riski artar (trombosit fonksiyonu inhibisyonu ve gastroduodenal mukoza hasarına bağlı olarak). Eğer kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir.
- Kortikosteroidler: gastrointestinal ülserasyon veya kanama riski artışı vardır (Bkz. Bölüm 4.4).
- Lityum (birçok NSAİİ'lerle tanımlanmıştır): NSAİİ'ler kan lityum düzeylerini (lityumun böbreklerle atılımını azaltarak) arttırmaları ve toksik düzeylere ulaşmasına neden olabilirler. Dolayısıyla, bu parametre, deksketoprofen ile tedavinin başlangıcı, doz ayarlanması ve kesilmesi sırasında takip edilmelidir.
- Metotreksat, 15 mg/hafta veya daha yüksek dozlarda kullanılması: Genelde antiinfiyamatuar ajanlarla metotreksatın renal klirensinin azalmasına bağlı olarak hematolojik toksisitesinde artış.
- Hidantoinler ve sülfonamidler: Bu bileşiklerin toksik etkileri artabilir.

Dikkat Gerektiren Kombinasyonlar:

- Diüretikler, ADE inhibitörleri, antibakteriyel aminoglikozidler ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri: Deksketoprofen, diüretiklerin ve antihipertansif ürünlerin etkisini azaltabilir. Kompromize böbrek fonksiyonlu bazı hastalarda (örneğin dehidrate hastalar ya da kompromize böbrek fonksiyonlu yaşlı hastalar) siklooksijenazı inhibe eden ajanlar ve ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ya da antibakteriyel aminoglikozidlerin birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonunun genellikle geri dönüşümlü olacak şekilde daha da bozulmasına neden olabilir. Deksketoprofen ile bir diüretikğin birlikte reçetelendirildiği durumlarda, hastaların yeterli düzeyde hidrate olduklarından emin olunmalı ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyonlar izlenmelidir.

- Metotraksatın 15 mg/hafta'dan daha düşük dozlarda kullanılması: Genellikle antiinflamatuvar bileşiklerle renal klerensinin azaltılmasına bağlı olarak metotreksatın hematolojik toksisitesi artar. Kombinasyonun ilk haftalarında kan sayımı haftalık olarak izlenmelidir. Renal fonksiyonların hafifçe bozulmuş olduğu durumlarda ve aynı zamanda yaşlılarda da izlem arttırılmalıdır.
- Pentoksifilin: Kanama riskinde artış. Klinik izleme arttırılmalı ve kanama zamanı daha sık kontrol edilmelidir.
- Zidovudin: NSAİİ alımına başladıktan bir hafta sonra oluşan şiddetli anemi ile retikulositler üzerindeki etkiyle kırmızı hücre toksisitesinde artma riski. NSAİİ'ler ile tedaviye başladıktan bir iki hafta sonra tam kan sayımı ve retikülosit sayısı kontrol edilmelidir.
- Sülfonilüreler: 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 nefrotoksosite artabilir. Kombinasyon tedavisi süresince renal fonksiyonlar hesaplanmalıdır.
- Trombolitikler: Kanama riskinde artma.
- Antitrombosit ajanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskinde artış (Bkz. 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 glikozidler: NSAİİ'ler plazma glikozit seviyelerini arttırabilir.
- Mifepriston: Prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin, teorik olarak mifepristonun etkinliğini değiştirmesi riski taşıdığından. NSAİİ'ler mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.
- Kinolon Antibiyotikler: Hayvan çalışmaları ile elde edilen veriler, NSAİİ'ler ile birlikte yüksek dozda kinolon alımının, konvülsiyon gelişme riskini arttırabileceğini göstermektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontrasepsiyon ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

RASTEL gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Prostaglandin sentezi inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetüs gelişimini olumsuz yönde 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.

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

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

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

Gebeliğin sonunda anne ve yenidoğan:

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

Laktasyon dönemi

Deksketoprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir (Bkz. Kontrendikasyon Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

Diğer NSAİİ'ler ile birlikte, deksketoprofen trometamol kullanımı fertilitéyi etkileyebilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalmakta zorlanan veya infertilité açısından araştırılan kadınlarda deksketoprofen trometamolün kesilmesi düşünölmelidir. Açıkça zorunlu olmadığı sürece gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde deksketoprofen trometamol kullanılmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Halsizlik ve sersemlik oluşabileceğinden, RASTEL tabletin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif ya da orta derecede etkisi olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik araştırmalarda deksketoprofen trometamol ile en azından olası ilişkili olabileceği bildirilen istenmeyen etkilerle, deksketoprofen trometamolün pazarlanmasından sonra bildirilmiş olan istenmeyen etkiler aşağıda tabloda verilmiş, sistem organ sınıfı ve görölme sıklığı olarak sınıflandırılmıştır:

SİSTEM ORGAN SINIFI	Yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10000$ - $< 1/100$)	Çok seyrek izole bildirimler ($< 1/10000$)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				nötropeni trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			larinjial ödem	anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			anoreksi	
Psikiyatrik hastalıklar		insomnia anksiyete		
Sinir sistemi hastalıkları		başağrısı, sersemlik, somnia	parestezi, senkop	
Göz hastalıkları				bulanık görme
Kulak ve iç kulak hastalıkları		vertigo		tinnitus
Kardiyak hastalıklar		palpitasyonlar		tařikardi
Vasküler hastalıklar		yüz kızarması	hipertansiyon	hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			bradipne	bronkospazm, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	bulantı ve/veya kusma, abdominal ağrı, diyare, dispepsi	gastrit, konstipasyon, ağız kuruluğu, flatulans	peptik ülser, peptik ülser kanaması veya perforasyonu (bkz. 4.4.)	pankreatit
Hepatobilyer hastalıklar			hepatit	hepatoselüler hasar
Deri ve deri altı doku hastalıkları		cilt döküntüleri	ürtiker, akne, terlemede artma	Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), anjiyo ödem, yüzde ödem, fotosensitivite reaksiyonları, kaşıntı
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			sırt ağrısı	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Akut renal bozukluk, poliüri	nefrit veya nefrotik sendrom
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			menstrüel bozukluklar; prostatik bozukluklar	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		yorgunluk, ağrı, asteni, rigor, kırgınlık	periferal ödem	
Araştırmalar			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 Özel uyarılar ve kullanım önlemleri) uygulama sonrasında bildirilmiştir. Daha az sıklıkta, gastrit gözlenmiştir. NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kardiyak bozukluk raporlanmıştır.

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

Steven Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz dahil bülloz reaksiyonlar (çok nadir).

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

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

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

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

Deksketoprofen trometamol vücuttan diyalizle uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Propiyonik asit türevleri

ATC kodu: M01AE17

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

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE₁, PGE₂, 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.

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Deksketoprofen trometamolün dağılım ve eliminasyon yarılanma-ömrü sırasıyla 0.35 ve 1.65 saattir. Plazma proteinlerine yüksek bağlanma (%99) gösteren diğer ilaçlarda olduğu gibi dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 l/kg'dan düşüktür.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Deksketoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) 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.

Deksketoprofenin başlıca eliminasyon yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılımdır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulamasının, implantasyon öncesi ve sonrası kayıp ve embriyo fetal ölüme artışa neden olduğu gösterilmiştir. İlave olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentez inhibitörü verilmiş hayvanlarda kardiyovasküler dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidansının artışı bildirilmiştir. Gene de, deksetoprofen trometamol ile yapılan hayvan çalışmaları reproduktif toksisite göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (pH 101)

Mısır nişastası

Sodyum nişasta glikolat (Tip A)

Gliseril distearat

Opadry II 85F18422 white*

* Opadry II 85F18422 white boyar madde içeriği:

Polivinil Alkol

Titanyum Dioksit

PEG 3350 Powder

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC/PVDC, alüminyum folyo.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.

Büyükdere Caddesi Ali Kaya Sokak No:5

34394 Levent/Şişli, İstanbul

Tel: 0 212 350 80 00

Faks: 0 212 350 84 64

8. RUHSAT NUMARASI

2021/239

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.08.2021

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

16.08.2021