KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ROMACTIL FORTE 60 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Asemetazin 60 mg
Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (inek sütünden üretilir) 73,9 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Sert jelatin kapsül
Kapak kısmı kiremit kırmızısı (karamel), gözde kısmı sarı renkli, opak, sert jelatin kapsül

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
Genel bir kural olarak ROMACTIL FORTE ve diğer tedavi seçeneklerinin kullanımına karar vermeden önce potansiyel faydalar ve riskler dikkatlice değerlendirilmelidir. Doz kişiye göre ayarlanmalı ve olası en kısa süreyle en düşük etkin doz verilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkin dozu, hastalığın ciddiyetine ve niteliğine bağlı olarak günde 1-3 defa 60 mg'dır.

Akut gut krizinde önerilen genel dozaj, semptomlar kayboluncaya kadar günde 180 mg asemetazindir (günde 3 kapsül ROMACTIL FORTE'a eşdeğer). Gastrointestinal şikayeti olmayan hastalarda, bu doz, tedavinin başlangıcında geçici olarak 300 mg asemetazin dozuna artırılabilir. Başlangıç dozu olarak 120 mg asemetazine eşdeğer 2 kapsül ROMACTIL FORTE alınır ve daha sonra 6 saat ara ile bir kapsül ROMACTIL FORTE (bir kapsül, 60 mg asemetazine eşdeğerdir) ile devam edilir (24 saat için izin verilen maksimum asemetasin dozu 300 mg'dır). İkinci gün gerekirse aynı dozlar uygulanır, semptomlar kaybolunca bu doz azaltılmalıdır.

Tedavi süresi, tedaviyi yürüten doktorun kararına bağlı olmakla beraber, günlük 180 mg dozlarda tedavi süresi 7 günden fazla sürdürülmemelidir.

Romatizmal rahatsızlıklarda hastaların ROMACTIL FORTE'u daha uzun süre kullanmaları gerekebilir.

Semptomları kontrol altına almak için gerekli en düşük etkili doz, en kısa süreyle kullanılarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir.

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir.

Kapsüller, tok karnına yeterli miktar sıvı ile alınmalıdır. Mide rahatsızlığı durumunda yemekle ile birlikte alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Ağır böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Önceden böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilacın kullanımında özellikle tıbbi takip gerekmektedir.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklar ve adölesan yaş grubunda deneyim olmadığından, çocuklar ve adölesanlarda ROMACTIL FORTE önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Olası istenmeyen etkilerden dolayı (bkz. Bölüm 4.4) ROMACTIL FORTE yaşlı hastalarda sadece dikkatli tıbbi gözlemle kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
ROMACTIL FORTE aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Asemetazine, indometazine veya ROMACTIL FORTE'un içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Daha önceden asetilsalisilik asit veya diğer non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanımı sonucu astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon görülen hastalara kullanılmamalıdır. NSAİİ'ye bağlı şiddetli, nadiren ölümcül olan, anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4),
- ROMACTIL FORTE, koroner arter by-pass greftleme (KABG) cerrahisinde peri-operatif ağrı tedavisinde (bkz. Bölüm 4.4),
- Nedeni açıklanamamış hematopoez bozukluğu olanlar,
- ROMACTIL FORTE, daha önceki NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak geçirilmiş veya halen aktif gastrointestinal kanama veya perforasyonu olan hastalarda, aktif veya geçirilmiş tekrarlayan peptik ülser/hemorajisi olan hastalarda (iki veya daha fazla kez, ayrı ayrı kanıtlanmış ülser veya kanama).
- Ciddi karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliğinde (bkz. Bölüm 4.4),
- Gebeliğin son trimesterinde, (bkz. Bölüm 4.6.)
- Çocuk ve adölesanlarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar

Çeşitli siklooksijenaz-2 (COX-2)'nin selektif ve non-selektif inhibitörü olan NSAİ ilaçların üç yıl kadar süren klinik çalışmaları, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokart enfarktüsü ve inme riskinin arttığını göstermiştir. COX-2 selektif veya non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risklere sahip olabilir. KV hastalığı veya KV risk faktörleri olduğu bilinen hastalar, daha fazla risk altındadır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV riskinin en aza indirilmesi için, en düşük etkili doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi bu tür semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular ve bunlar ortaya çıktığı takdirde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler.

Birlikte aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskindeki artışı azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olayların gelişme riskini artırmaktadır.

COX-2 selektif NSAİİ'nin koroner arter by-pass greft cerrahisinden sonra ilk 10-14 gündeki ağrı tedavisine ait iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokart enfarktüsü ve inme insidansının arttığı bulunmuştur. (bkz. Bölüm 4.3)

Hipertansiyon

ROMACTIL FORTE'un dahil olduğu NSAİİ'ler yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olurlar ve bu rahatsızlıkların her biri KV olay riskinin artmasına katkıda bulunabilmektedir. NSAİİ kullanırken, tiyazid veya loop diüretikleri kullanan hastalarda, bu terapötiklere karşı verilen yanıt bozulabilir. ROMACTIL FORTE'un dahil olduğu NSAİİ'ler hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisine başlanırken ve tedavi süresince, kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Konjestif Kalp Yetmezliği ve Ödem

NSAİİ'leri alan bazı hastalarda, sıvı tutulması ve ödem gözlenmiştir. ROMACTIL FORTE, sıvı tutulması veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal Etkiler - Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski:

ROMACTIL FORTE'un COX-2 selektif inhibitörleri dahil NSAİ ilaçlarla beraber kullanımından kaçınılmalıdır.

ROMACTIL FORTE'un dahil olduğu NSAİİ'ler, ölümcül olabilen enflamasyon, kanama, ülserasyon, mide, ince ve kalın bağırsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir uyarıcı semptom olmadan veya uyarıcı semptomla birlikte, herhangi bir zamanda gelişebilirler. NSAİİ tedavisi sırasında üst Gİ kanalda ciddi advers olay gelişen beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ kanal ülserleri, yoğun kanama

ve perforasyon 3 ila 6 ay tedavi uygulanan hastaların yaklaşık % 1'inde ve 1 yıl tedavi olan hastalarda yaklaşık % 2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim uzun süreli kullanımda devam etmektedir ve tedavinin herhangi bir anında ciddi Gİ olay gelişme olasılığını artırmaktadır. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser veya gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalarda çok dikkatli reçetelenmelidir. Önceden *peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama* öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, Gİ kanama riski bu risk faktörleri olmayan hastalara göre 10 kat artmıştır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid veya antikoagülan kullanılması, uzun süreli NSAİİ kullanımı, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel durum bozukluğudur. Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerinin çoğu, yaşlı veya genel sağlık durumu kötü hastalara aittir, dolayısıyla bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel Gİ olay riskinin en aza indirilmesi için en düşük etkili doz, olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Doktorlar ve hastalar NSAİİ kullanımı sırasında gelişebilecek Gİ kanama ve ülserasyon belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ advers olaydan şüphelenirler ise, derhal ek değerlendirmeye ve tedaviye başlanmalıdır. Bu yaklaşım ciddi Gİ advers olayın ortadan kalkmasına kadar NSAİİ'lerin kesilmesi olmalıdır. Yüksek riskli hastalar için NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon riski yüksek hastalarda ve ayrıca düşük doz asetilsalisilik asit ya da gastrointestinal riski artıracak olası diğer ilaçları kullanmak zorunda olan hastalarda koruyucu ajanlarla (ör. misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) kombinasyon tedavisi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

NSAİ ilaçlar, gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) hikayesi olan hastalara durumlarını kötüleştirebileceği için dikkatle verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Renal Etkiler
NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin kompansatuar etkinliği olan hastalarda da renal toksisite gözlenmiştir. Bu hastalarda non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve ikincil olarak böbrek kan akımını azaltarak böbrek dekompansasyonunun açıkça hızlanmasına neden olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlarda ve yaşlı hastalarda bu reaksiyonun riski daha fazladır. NSAİİ tedavinin kesilmesiyle, genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülür.

İlerlemiş Böbrek Hastalığı
ROMACTIL FORTE'un ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda kullanımına dair herhangi bir kontrollü klinik çalışma verisi yoktur. Bu nedenle ROMACTILFORTE, ilerlemiş böbrek

hastalığı olanlarda önerilmemektedir. Eğer ROMACTIL FORTE mutlaka kullanılacaksa, hastaların böbrek fonksiyonlarının yakın takibi uygundur.

Anafilaktoid Reaksiyonlar
Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, ROMACTIL FORTE'a karşı daha önceden maruz kaldığı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. ROMACTIL FORTE, aspirin triyadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipi olan veya olmayan, rinit geçiren astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ alımı sonrasında potansiyel olarak ölümcül, ciddi bronkospazm sergileyen hastalarda gelişir. Anafilaktoid reaksiyon gelişen vakalarda acil müdahale düşünülmelidir.

Deri reaksiyonları:
NSAİ ilaçların kullanımı ile ilişkili olarak, eksfoliatif dermatit, Steven-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroz (TEN-Lyell Sendromu) gibi ölümcül olabilen ciddi deri reaksiyonları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu ciddi olaylar, uyarı olmadan oluşabilir. Hastaların bu reaksiyonlar açısından en yüksek risk altında oldukları dönem tedavinin erken safhalarıdır, vakaların çoğunda reaksiyonların gelişimi tedavinin ilk ayındadır. Hastalar ciddi deri rahatsızlığı belirti ve bulgularına karşı uyarılmalıdırlar ve deri döküntüsü veya diğer aşırı duyarlık belirtilerinden birisi oluştuğunda ilaç kullanımı kesilmelidir.

Hamilelik:
Hamileliğin son döneminde diğer NSAİİ'ler gibi ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabileceği için, ROMACTIL FORTE kullanımından kaçınılmalıdır.

Önlemler
Genel
ROMACTIL FORTE, kortikosteroidlerin yerine veya kortikosteroid yetersizliğinin tedavisi için kullanılmaz. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda kortikosteroid tedavisi sonlandırılmak istenirse tedavi yavaşça azaltılmalıdır.

ROMACTIL FORTE'un ateş ve inflamasyonun azaltılmasına yönelik farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağrılı olduğu öngörülen komplikasyonların belirlenmesine ait tanısal bulguların kullanılabilirliğini azaltabilir.

Hepatik Etkiler
ROMACTIL FORTE dahil olmak üzere, NSAİİ'leri alan hastaların % 15 kadarında, karaciğer testlerinin bir veya birden fazlasında sınırda artışlar olabilir. Bu laboratuar anormallikleri tedavi müddetince ilerleyebilir, değişmeyebilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lere ait klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık % 1'inde ALT ve AST'de belirgin yükselmeler (normal değerin üst sınırının üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca nadiren sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliğini içeren (bazıları fatal sonuçlanan) nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

ROMACTIL FORTE ile tedavi sırasında, bir hastada karaciğer disfonksiyonu geliştiğine dair belirti ve/veya bulgular ortaya çıktığında veya anormal karaciğer testleri olanlarda, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine ait kanıtlar incelenmelidir. Karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik belirti veya bulgular ya da sistemik belirtiler (ör; eozinofili, deri döküntüsü, vs.) ortaya çıkar ise, ROMACTIL FORTE tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik Etkiler
ROMACTIL FORTE dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşikar Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. ROMACTIL FORTE dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama zamanının uzadığı gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonları üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozuklukları olan veya anti-koagülan alan hastalarda olduğu gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz şekilde etkilenen ve ROMACTIL FORTE alan hastalar, dikkatlice takip edilmelidir.

Önceden mevcut astım
Astımı olan hastalarda, aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür aspirine duyarlı hastalarda, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar arasında, bronkospazm dahil, çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan, bu hastalarda ROMACTIL FORTE uygulanmamalı ve önceden beri astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Laboratuar testleri
Herhangi bir uyarı semptomu olmadan ciddi Gİ kanal ülserasyonu ve kanaması oluşabileceğinden, hekimler Gİ kanama semptom ve bulgularını yakından izlemelidir. NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavide olan hastalarda tam kan sayımı ve kimyasal profil düzenli olarak takip edilmelidir. Karaciğer veya böbrek hastalığı ile uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse, sistemik belirtiler oluşursa (eozinofili, döküntü vb.) veya anormal karaciğer testleri devam eder veya kötüleşirse, ROMACTIL FORTE tedavisi kesilmelidir.

İlave Bilgi:
ROMACTIL FORTE aşağıdaki durumlarda sadece risk/yarar oranının dikkatlice değerlendirilmesini takiben kullanılmalıdır;
- indüklenebilir porfiri
- sistemik lupus eritrematozus ve/veya mikst kollejenozlar (mikst konnektif doku hastalıkları)

Özellikle dikkatli tıbbi danışmanlığın gerekli olduğu durumlar;
- önceden var olan böbrek hasarı
- ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar

- büyük ameliyatların hemen sonrasında
- astım atakları (analjezik astımı da denilen), Quincke's ödemi, ürtiker şeklinde görülebilen alerjik reaksiyon geliştirme riski yüksek olabileceği için saman nezlesi, nazal polip veya kronik obstruktif solunum rahatsızlığı olan hastalarda
- içerdiği diğer maddelere karşı aşırı hassasiyeti olan hastalarda

ROMACTIL FORTE'un uzun süreli uygulamasında, hastaların karaciğer değerleri, böbrek fonksiyonları ve kan sayımı düzenli olarak izlenmelidir.

Ameliyat öncesi ROMACTIL FORTE uygulamasında dikkatli olunmalıdır.

Uzun süreli analjezik ilaç kullanımı yüksek dozla bile tedavi edilemeyecek baş ağrısına neden olabilir.

Genel olarak, analjezik ilaçların, özellikle farklı analjezik etkin madde kombinasyonlarının, alışkanlık şeklinde tüketilmesi, böbrek yetmezliği riski olan kalıcı böbrek hasarına (analjezik nefropatisi) neden olabilir.

NSAİ ilaçlar ile tedavi esnasında eş zamanlı alkol tüketimi, özellikle Gİ kanal ve/veya merkezi sinir sistemini etkileyen maddeye bağlı istenmeyen etkileri arttırabilir.

Asemetazinin temel metaboliti olan indometazin ile uzun sureli tedavide bazen retinal değişiklikler (retinanın pigment dejenerasyonu) ve korneada opaklaşma görülmüştür. Bulanık veya çift görme tipik bir semptom olabilir ve bir oftalmalog tarafından detaylı muayene gerekir. Bu değişiklikler asemptomatik de olabileceğinden asemetasin ile uzun süre tedavi edilen hastaların bir oftalmalog tarafından düzenli muayeneleri önerilir. Buna benzer değişikliklerin görülmesinde tedavinin kesilmesi önerilir.

Üreme ile ilgili durumlar için Bölüm 4.6'ya bakınız.

Galaktoz intoleransı, laktoz eksikliği ve/veya pre glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtımsal rahatsızlıkları olan hastalarda ROMACTIL FORTE kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer NSAİ ilaçlar gibi asemetazinin de aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır:

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) İnhibitörleri
NSAİİ'lerinin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğini azaltabildikleri bildirilmiştir. NSAİİ ile birlikte ADE-inhibitörleri alan hastalarda bu etkileşime dikkat edilmelidir. Renal fonksiyonu bozulmuş hastalarda (dehidrate hastalar veya yaşlı hastalar gibi) ADE inhibitörü ve/veya Anjiyotensin II reseptör antagonisti ve siklooksijenaz inhibisyonu yapan bir tıbbi ürün ile birlikte kullanımı normalde geri dönüşümlü olan, renal fonksiyonun daha fazla kötüleşmesine (akut böbrek yetmezliği olasılığı dahil) neden olabilir.

Bu yüzden bu tarz kombinasyonlar özellikle yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu tarz kombinasyon tedavisi başlatıldığında, bu hastalar yeterli miktarda sıvı alımına teşvik edilmeli ve böbrek laboratuar verilerinin düzenli kontrolü dikkate alınmalıdır.

Aspirin
ROMACTIL FORTE, aspirin ile beraber uygulandığında, proteine bağlanması azalır, ancak serbest ROMACTIL FORTE klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'ler gibi aspirin ile asemetazinin birlikte kullanımı, advers olay potansiyeli artışı nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

Furosemid
Pazarlama sonrası çalışmalarda olduğu gibi, klinik çalışmalarda asemetazinin bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiği gösterilmiştir. Bu yanıt, böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile beraber tedavide, diüretik etkinin sağlanmasının yanında, hastalar böbrek yetmezliği bulgularına karşı yakından takip edilmelidirler (bkz. Bölüm 4.4).

Furosemid asemetazinin eliminasyonunu hızlandırabilir.

Triamteren:
Asemetasinin ana metaboliti olan indometazinin triamteren ile birlikte kullanımında akut böbrek yetmezliği olguları görüldüğü için, ROMACTIL FORTE triamteren ile birlikte kullanılmamalıdır.

Potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanımı hiperkalemiye neden olabilir. Bu nedenle potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Lityum
NSAİİ'ler plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama lityum konsantrasyonu %15 artmıştır ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum beraber kullanıldığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri yönünden dikkatlice takip edilmelidir.

Metotreksat
Tavşan böbrek kesitlerinde NSAİİ'lerin metotreksatın birikimini yarışmalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle metotreksatın toksisitesini arttırabilirler. NSAİİ'ler metotreksat ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Siklosporin:
Siklosporinin böbreklere zarar verme riski belirli NSAİİ'nin aynı dönemde kullanılması ile artar. Siklosprinin asemetasin ile kombine kullanımı bu etkinin oluşmasına neden olabilir.

Varfarin, antikoagülan ajanlar:
Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjistiktir. Bundan dolayı bu ilaçları beraber kullananların, ayrı ayrı kullananlara göre ciddi Gİ kanama riski daha fazladır.

NSAİ ilaçlar varfarin gibi antikoagülan ajanların etkilerini artırabilirler (bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle birlikte kullanımı durumunda hastanın kan pıhtılaşma durumunun izlenmesi tavsiye edilir.

Digoksin, Fenitoin:
ROMACTIL FORTE'un digoksin veya fenitoin içeren tıbbi ürünler ile birlikte kullanımı, bu ürünlerin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir.

Kortikosteroidler:
Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış (bkz Bölüm 4.4).

Asetil salisilik asit gibi platelet agregasyon inhibitörleri ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI):
Gastrointestinal kanama riskinde artma (bkz Bölüm 4.4).

Sülfonilüre:
Klinik çalışmalarda, spesifik NSAİİ'ler ve oral anti diyabetik ajanların (sülfonilüre) etkileşimi rapor edilmiştir. Güncel verilere göre, asemetazin ve sülfonilüre arasında etkileşim bildirilmemiştir. Bununla beraber, asemetazin ve sülfonil ürelerin birlikte kullanımında, kan glukoz seviyelerinin izlenmesi önerilmektedir.

Probenesid, Sulfinpirazon:
Probenesid veya sulfinpirazon içeren ilaçlar asemetazin eliminasyonunu geciktirebilir.

Diflunisal:
Asemetazinin ana metaboliti olan indometazinin konsantrasyonunda dikkate değer bir şekilde yükselmeye ve buna bağlı olarak istenmeyen etkilerde artışa yol açabileceği için ROMACTIL FORTE, diflunisal ile birlikte kullanılmamalıdır.

Penisilin:
Asemetazin penisilin antibiyotiklerinin atılımını geciktirebilir.

ROMACTIL FORTE'un santral etkili ilaçlar ile birlikte kullanımında ve/veya alkol ile kombinasyonunda çok dikkatli olunmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: birinci ve ikinci trimester C/ üçüncü trimester D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. ROMACTIL FORTE kullanılacak ise etkili doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi
Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fötal gelişimi advers olarak etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalara ait veriler gebeliğin erken döneminde bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük yapma ve kardiyak malformasyon ile karın duvarında konjenital açıklık riskinde bir artış ileri sürmektedir. Bu riskin tedavi dozu ve süresi ile arttığı düşünülmektedir.

Hayvanlarda prostaglandin sentez inhibitörü uygulanmasının artmış pre- ve post-implantasyon kaybı ve embriyo/fetus letalitesi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ek olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler dahil çeşitli malformasyonların sıklığında artma bildirilmiştir.

Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde asemetazin açık bir şekilde gerekmedikçe verilmemelidir. Eğer çocuk doğurmak isteyenlerde veya hamileliğin birinci veya ikinci trimesteri esnasında asemetazin kullanılacak ise olabildiğince asemetazin dozu düşük ve tedavi süresi kısa tutulmalıdır.

Hamileliğin üçüncü trimesteri esnasında tüm prostaglandin sentez inhibitörleri ile aşağıdaki riskler oluşabilir;
- Fetus ile ilgili riskler:
  - kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon);
  - oligohidramniyoz ile böbrek yetmezliğine ilerleyebilen böbrek fonksiyon bozukluğu
- Gebeliğin son trimestirinde anne ve çocuk ile ilgili riskler:
  - olası kanama zamanında uzama, çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen anti-agregan etki.
  - doğum eyleminin uzamasıyla veya gecikmesiyle sonuçlanan uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu.

Asemetazinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ROMACTIL FORTE gerekli olmadıkça gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılmamalıdır.

ROMACTIL FORTE gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
Etkin maddenin ve metabolitlerinin düşük miktarları anne sütüne geçebildiğinden, ROMACTIL FORTE'un emzirme döneminde kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Asemetazin kullanımı kadın fertilitesine zarar verebilir (siklooksijenaz prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçların kullanımında olduğu gibi) ve çocuk sahibi olmak isteyen kadınlarda önerilmemektedir. Hamile kalmakta zorluk çeken ya da infertilite yönünden araştırılmakta olan kadınlarda asemetazin kullanımının kesilmesi düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
ROMACTIL FORTE yüksek dozlarda yorgunluk, baş dönmesi gibi merkezi sinir sistemi ile ilişkili olan yan etkilere neden olabilir, bu durum izole vakalarda taşıt sürme ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Bu etkiler alkol kullanımı ile artabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Aşağıda belirtilen advers reaksiyonların meydana gelmesinde bunların ağırlıkla doza bağlı ve kişiler arası değişiklik gösterebildiği dikkate alınmalıdır.

En yaygın gözlenen advers olaylar gastrointestinaldir. Özellikle yaşlılarda bazen ölümcül olabilen peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal kanama ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4.). Mide bulantısı, kusma, diyare, midede gaz toplanması, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolit ve Crohn hastalığının alevlenmesi uygulamayı takiben bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4.). Daha az sıklıkla, gastrik inflamasyon gözlenmiştir.

Gastrointestinal kanamanın meydana gelmesinde risk özellikle doza ve tedavi süresine bağlıdır.

Ödem, hipertansiyon ve kardiyak yetmezlik NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak bildirilmiştir.

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİ ilaçların kullanımının (özellikle yüksek dozlarda ve uzun dönem tedavilerde) arterial trombotik olay (örneğin miyokard infarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artışla ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (bkz. Bölüm 4.4.).

İstenmeyen etkiler için kullanılan terimler ve sıklık dereceleri:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

ROMACTIL FORTE için bildirilen istenmeyen etkiler:
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok seyrek: NSAİİ'lerin sistemik kullanımı ile enfeksiyona bağlı enflamasyonun alevlenmesi arasında (nekrotizan fasiit gelişimi) zamana bağlı bir ilişki tanımlanmıştır. Bu durum NSAİİ'lerin etki mekanizması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle ROMACTIL FORTE kullanan bir hastada enfeksiyona bağlı semptomlar ortaya çıkar veya kötüleşirlerse hastanın doktoru ile

temasa geçmesi gerekir. Bu durumda herhangi bir antienfeksiyöz veya antibiyotik tedavisinin gerekli olup olmadığına doktor karar verir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Hemolitik anemi, dishematopoez (aplastik anemi dahil olmak üzere anemi, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz)

Ateş, boğaz ağrısı, ağız içinde yüzeyel lezyonlar, grip benzeri şikayetler, aşırı bitkinlik, burun kanaması ve deride kanamalar gibi semptom ve bulgular kan yapımı bozukluğunun başlangıç belirtileri olabilir.

Bu gibi durumlarda ilacın kullanımı hemen kesilmeli ve bir doktora danışılmalıdır. Hastanın analjezik ve/veya antipiretik bir ajan kullanmaması sağlanmalıdır.

Uzun süreli tedavi durumlarında kan tablosu düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

Trombosit agregasyonu üzerine etki ve hemorajik diyatez artışı mümkündür.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın: Döküntü ve kaşıntı gibi hipersensitivite reaksiyonları
Yaygın olmayan: Ürtiker
Çok seyrek: Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, göz kapaklarında ödem, yüzde ödem, dilde şişme, hava yollarında daralmaya yol açabilen larenks ödemi (anjiyonörotik ödem) ve nefes alma zorluğu. Astım atağına yol açabilen respiratuar distres, taşikardi, hayatı tehdit eden şoka yol açabilen kan basıncı düşüşü. Buna benzer belirtilerin ortaya çıkması durumunda tıbbi yardım istenmelidir. Alerjiye bağlı vaskülit ve pnömoni.

Endokrin hastalıklar
Çok seyrek: Hiperglikozemi ve glikozüri

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Ajitasyon
Seyrek: İritabilite
Çok seyrek: Psişik bozukluklar, disoryantasyon, anksiyete, kabus görme, titreme nöbeti, psikozlar, halüsinasyon, depresyon ve komaya yol açabilen geçici bilinç kaybı.

ROMACTIL FORTE ile tedavi mevcut psikiyatrik hastalık semptomlarını artmasına sebep olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali, baş dönmesi, sersemlik, bitkinlik gibi santral sinir sistemi bozuklukları
Çok seyrek: Duyu bozuklukları, musküler asteni, hiperhidroz, tad alma bozuklukları, uyku ve hafıza bozuklukları, nöbetler.

ROMACTIL FORTE uygulamaları, epilepsi ve Parkinson hastalıklarının semptomlarının şiddetini arttırabilir.

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Asemetazinin ana metaboliti olan indometazinin uzun dönem kullanımında retinal pigment dejenerasyonu, korneada opaklaşma, bulanık veya çift görme bu durum için tipik bir semptom olabilir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Çok seyrek: Geçici işitme bozukluğu, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Artmış kan basıncı, ödem, kalp yetmezliği
Çok seyrek: Palpitasyon, anjinal bozukluklar, kardiyak yetmezlik

Vasküler hastalıklar
Çok seyrek: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Mide bulantısı, kusma, abdominal ağrı, diyare, gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybı (nadir vakalarda anemiye neden olabilir)
Yaygın: Dispepsi, flatulans, karın bölgesinde kramp, iştah kaybı ve gastrik veya duodenal ülser (bazen kanama ve perforasyon ile birlikte)
Yaygın olmayan: Mide içeriği, feçeste ve diyarede kan görülmesi.
Çok seyrek: Ağız mukozasında inflamasyon, dilde inflamasyon, özafagusta lezyonlar, karnın alt kısmında şikayetler (örn. spesifik olmayan, kolonun kanamalı inflamasyonu, Crohn hastalığının veya ülseratif kolitin kötüleşmesi) ve konstipasyon bildirilmiştir. Stomatit, aftöz ağız içi ülserler, mide yanması, kolit. İntestinal diyafram benzeri striktür oluşumu, pankreas inflamasyonu.

Ciddi karın ağrısı ve/veya dışkıda renklenme veya kan kusmanın meydana gelmesi durumlarında hastanın ilacı keserek doktora danışması gerekmektedir.

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış
Yaygın olmayan: Karaciğer hasarı (sarılık ile birlikte olan veya olmayan toksik hepatit)
Çok seyrek: Prodromal semptomlar olmadan fulminan karaciğer hastalığı gelişmesi.

Bu nedenle hastanın karaciğer değerlerinin düzenli aralıklarla takip edilmesi gerekir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Saç kaybı
Çok seyrek: Egzama, enantem, eritem, ışığa karşı artmış hassasiyet, minör ve yaygın deri altı kanaması (alerjiye bağlı olabilen), Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis

(Lyell's sendromu) gibi ciddi deri reaksiyonlarına da yol açabilen eksfolatif dermatit ve büllü kabartı ve döküntüler.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Özellikle hipertansiyon ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ödem gelişimi (örn. Periferal ödem).
Seyrek: Hiperkalemi
Çok seyrek: İşeme sorunları, kan üresinde artış, akut renal yetmezlik, proteinüri, kreatinin artışı, hematüri veya böbrek hasarı (interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, papiler nekroz)

Bu nedenle böbrek rahatsızlığı olan hastalar düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Çok seyrek: Vajinal kanama

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
Belirtiler:
Aşırı doz aşımı semptomları; baş ağrısı, sersemlik, konfüzyon, dezoriyantasyon, letarji, spazm eğiliminde artış ve komaya varabilen bilinç kaybı gibi merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları, abdominal ağrı, bulantı ve kusmadır. Ek olarak Gİ kanalda kanama, terleme, elektrolit dengesizlikleri, hipertansiyon, ayak bileğinde ödem, oligüri, hematüri, solunum depresyonu, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilir.

Önerilen tedavi:
Spesifik bir antidotu yoktur. Eğer aşırı doz semptomları gözlenirse, destekleyici ve semptomatik önlemler alınmalıdır. Hastanın durumuna bağlı olarak takip ve bir yoğun bakım ünitesinde tedavi gerekli olabilir. Emilimi azaltıcı önlemler ve gerekiyorsa serum elektrolitlerinin takviye edilmesi uygundur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvarlar ve antiromatik ürünler/ asetik asit türevleri
ATC Kodu: M01AB11

Asemetazin, bir indolasetik asit türevidir. Farmakolojik etkileri esas olarak asemetazinin metabolik bir ürünü olan indometazinin bir kısım etkilerinden dolayıdır.

Asemetazin antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik bir maddedir ve diğer antiinflamatuvarlar gibi trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Asemetazin, etkisini konvansiyonel, deneysel inflamasyonlu hayvan modellerinde prostoglandin sentezini inhibe ederek göstermiş olan NSAİ, antifilojistik ve analjezik ajandır.

Asemetazin insanda inflamasyona bağlı ağrıyı, ödemi ve ateşi azaltır. Ek olarak asemetazin ADP tarafından indüklenen platelet agregasyonunu inhibe eder.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral dozları takiben asemetazin hızlı ve tam bir şekilde emilir. Tekrarlanan uygulamalardan sonra (10 güne kadar günde 3 kez) biyoyararlanımı hemen hemen %100'e ulaşır.

Dağılım:

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Asemetazin inflamasyonlu bölgede birikim gösterir. Tedaviden 6 gün sonra son uygulamayı takiben 6. saatte aktif maddenin sinoviyal sıvıda, sinoviyal membranda, kaslarda ve kemikte kandan belirgin olarak daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

Asemetazinin farmakolojik olarak aktif metaboliti indometazindir. Farmakolojik olarak inaktif metabolitleri, asemetazinin O-desmetil, des-p-klorobenzoil türevleri ve indometazinin ve asemetazinin glukuronid konjugatlarıdır.

Mide pasajının süresine bağlı olarak zirve plazma düzeyleri asemetazin için 2 mg/l ve aktif metaboliti indometazin için 1,4 mg/l'dir, bu düzeylere 1 – 16 saat (ortalama 2- 3 saat) sonra erişilir.

Aktif maddenin %50'si metabolize olarak feçes ile elimine edilir.

Eliminasyon:

Asemetazin böbrekler yoluyla ve safra ile atılır. Hepatik metabolik parçalanmayı takiben (hidroksilasyon ve konjugasyon) yaklaşık %40'ı farmakolojik olarak inaktif metabolitleri şeklinde böbreklerden elimine edilmektedir. Eliminasyon yarılanma süresi 4,5 saat kadardır ve temel olarak hepatik ve renal fonksiyonlara bağlı değildir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Doz yanıt ilişkisi doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Akut toksisite araştırması için yürütülen hayvan deneyleri özel bir duyarlılık göstermemiştir.

Sub-kronik ve kronik toksisite:
Asemetazinin sub-kronik ve kronik toksisitesi, hayvan çalışmalarında gastrointestinal kanalda lezyon ve ülserasyon oluşumu, kanama eğiliminde artış, hepatik veya renal lezyonlar, kan tablosunda değişim şeklinde gözlenmiştir. Sıçanlarda uygulanan 1 mg/kg (insanlardaki terapötik doz aralığında) ve maymunlarda uygulanan 4,5 mg/kg (insanlardaki terapötik dozun üstünde) dozlar, hiçbir toksik etki oluşturmayan dozlardır.

Mutajenisite ve kanserojenisite:
Gen mutasyonunu saptamak amacıyla yürütülen *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda hiçbir mutajenik etki bulunmamıştır. Sıçanlarda ve farelerdeki uzun dönemli çalışmalar asemetazin için hiçbir karsinojenik potansiyel kanıt oluşturmamıştır.

Üreme toksisitesi:
Asemetazinin embriyotoksik potansiyeli saptama çalışmaları sıçanlarda ve tavşanlarda gerçekleştirilmiştir. Maternal-toksik aralıktaki dozlarda fetal ölüm ve büyüme geriliği gözlenmiştir. Hiçbir malformasyon gözlenmemiştir. Asemetazin daha uzun gebelik süresine ve doğum eyleminde uzamaya neden olmuştur. Fertilite üzerine herhangi bir zarar verici etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat (inek sütünden üretilir)
Sodyum dodesil sülfat
Kolloidal susuz silika
Talk
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit
Jelatin (sığır kemiği jelatini)

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
PVC/PVDC ve alüminyum folyodan oluşan blister ile ambalajlanır.
Her bir karton kutu 20 kapsül içermektedir.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece/İstanbul
Tel: 0212 692 92 92
Fax: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2017/841

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:07.11.2017
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ