

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEXPASS 25/300 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Deksketoprofen trometamol	36,88 mg (25 mg deksketopropene eşdeğer)
Parasetamol	300 mg

#### Yardımcı maddeler:

Monosodyum sitrat	300 mg
Sodyum bikarbonat	450,02 mg
Sodyum karbonat anhidrus	100 mg
Laktoz monohidrat	261,1 mg
Aspartam (E951)	25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Beyaz renkli, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

*Yetişkinler:*

Ağrının cinsine ve şiddetine göre önerilen doz günde üç defa (8 saatte bir) bir efervesan tablettir (25/300 mg).

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

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

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

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

### **Uygulama şekli:**

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

DEXPASS bir bardak (150 mL) suda eritilerek içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli veya kırılmamalıdır.

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hafif derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatin klerensi 60-89 ml/dak) deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg'a indirilmelidir. DEXPASS 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 olan hastalar tedaviye düşük dozlarda (deksketoprofenin toplam günlük dozu 50 mg olmalı) başlamalı ve yakından izlenmelidir. DEXPASS şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda ve adolesanlarda DEXPASS'ın içeriğindeki deksketoprofenin güvenliliği ve etkinliğini belirlemeye yönelik çalışma yapılmadığından, bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

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

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

DEXPASS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Deksketopropene, parasetamole, diğer NSAİİ'lere veya DEXPASS'ın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık,
- 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 fotoalerjik 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 aktif gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalar,
- Aktif kanamaları veya kanama bozukluğu olan hastalar,
- Parasetamol içeren başka bir ilaç kullanan hastalar,
- Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalar,
- Orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (kreatin klerensi  $\leq$  59 ml/dak),
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar,
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar (Child-Pugh kategorisi  $>$  9),
- Hemorajik diatezi veya diğer pıhtılaşma bozuklukları olan hastalar,
- Şiddetli dehidrasyonu olan hastalar (kusma, diyare veya yetersiz sıvı alımından kaynaklı),
- Gebeliğin üçüncü trimesteri boyunca ve laktasyon döneminde (Bkz. Bölüm 4.6.),
- DEXPASS, koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisinde, peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deksketoprofen

Uyarılar

##### **Kardiyovasküler risk:**

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk, kullanım süresine bağlı olarak artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir (Bkz. Uyarılar).
- DEXPASS, koroner arter by-pass greft (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 adolosanlarda deksetoprofenin güvenliliği tespit edilmemiştir.

Alerjik durum hikayesi olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

DEXPASS'ın, 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 kardiyovasküler riskler).

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

Uyarıcı semptomlar veya ciddi Gİ olay öyküsü olsun veya olmasın, tedavinin herhangi bir aşamasında, deksketoprofen dahil NSAİİ'ler mide, ince barsak ve kalın barsakta inflamasyon, kanama, gibi ölümcül olabilen Gİ advers etkilere neden olabilir. DEXPASS 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 bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır.

NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi DEXPASS, 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 şikâyeti olan hastalarda DEXPASS 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) DEXPASS kontrendikedir.

Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

### **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 görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta bu tür olayların gelişmesine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptomları ve/veya belirtileri ve bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda önceden bilgilendirilmelidir.

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

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

İstisna olarak, suçiçeği ciddi kutanöz ve enfeksiyöz yumuşak doku komplikasyonlarının kaynağı olabilir. Bugüne kadar, NSAİİ'lerin bu enfeksiyonların kötüye gitmesine olan katkısı göz ardı edilmemiştir. Dolayısıyla suçiçeği durumunda DEXPASS 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. DEXPASS, aspirin triadı (Astımlılarda görülen anajezik 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 var olan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

**Hamilelik:**

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

Deksketoprofenin ateş ve enflamasyonu 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 ölümlü sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Karaciğer bozukluğu semptomuna işaret eden rahatsızlığı olan veya anormal karaciğer test sonucu olan hastalarda, deksetoprofen 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 DEXPASS 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 GI kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. Deksketoprofen de dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu gösterirlerse hemoglobin, hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerine etkileri kantitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden dolayı istenmeyen etkilerin görülmesi muhtemel hastalar DEXPASS 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 reaksiyon bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara DEXPASS verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

**Laboratuvar testleri:**

Ciddi GI sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler GI 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 DEXPASS tedavisi durdurulmalıdır.

**Parasetamol**

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

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

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

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

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

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

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

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

Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini artırabilir.

Metabolik asidoz belirtileri şunlardır:

- Derin, hızlı ve zorlanarak nefes alıp vermek
- Mide bulantısı ve kusma
- İştahsızlık

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

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

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

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

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

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

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

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

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

Yardımcı madde uyarıları

- DEXPASS her bir efervesan tabletinde 198,83 mg (8,64 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

- DEXPASS laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- DEXPASS, aspartamdan dolayı fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonüri olan insanlar için zararlı olabilir.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deksketoprofen

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

##### Önerilmeyen Kombinasyonlar:

- Yüksek doz salisilatlar da ( $\geq 3$ 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 proteinin yüksek oranda bağlanması, trombosit fonksiyonu 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'yle tanımlanmıştır): NSAİİ'ler kan lityum düzeylerini (lityumun böbreklerle atılımını azaltarak) arttırırlar ve toksik düzeylere ulaşmasına neden olabilirler. Dolayısıyla, bu parametre, deksketoprofen ile tedavinin başlangıcı, doz ayarlanması ve kesilmesi sırasında takip edilmelidir.
- Metotreksat, 15 mg/hafta veya daha yüksek dozlarda kullanılması: Genelde antiinflamatuar ajanlarla metotreksatın renal klerensinin 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

diüretiğin birlikte reğetelendirildiği durumlarda, hastaların yeterli düzeyde hidrate olduklarından emin olunmalı ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyonlar izlenmelidir.

- Metotreksatın 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 hafifęe 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 başlandıktan 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 nefrotoksisite 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 ęalıřmaları ile elde edilen veriler, NSAİİ'ler ile birlikte yüksek dozda kinolon alımının, konvülsiyon gelişme riskini arttırabileceğini göstermektedir.

#### Parasetamol

- Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etkisinin daha geğ ortaya ıkmasına neden olabilir.
- Metoklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.
- Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep

olan ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla eşzamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda olsa bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

- Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla bu ilacın toksisite riskini artırabilir.
- Parasetamol (veya metabolitleri), K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, “uluslararası normalleştirilmiş oran” (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir; arada bir tek seferlik ya da birkaç dozluk kullanımda kanama üzerine belirgin bir etki beklenmemektedir. Bundan dolayı, oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.
- 5-hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim ile parasetamolün analjezik etkisini tamamen baskılayabilir.
- Parasetamol ve azidotimidin (AZT-zidovudin)’in eşzamanlı kullanılması, nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.
- Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır.
- Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.
- St. John’s Wort (*Hypericum perforatum* – sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.
- Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Veri yoktur.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

## **4.6 Gebelik ve Laktasyon**

### **Genel tavsiye**

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

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Kontrasepsiyon ile ilgili veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Deksketoprofen

Prostaglandin 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.

#### Parasetamol

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

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

#### Laktasyon dönemi

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

#### Üreme yeteneği / Fertilite

Diğer NSAİİ'le birlikte, deksketoprofen trometamol kullanımı fertilitiyi etkileyebilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalmakta zorlanan veya infertilite açısından araştırılan kadınlarda DEXPASS'ın kesilmesi düşünülmelidir.

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

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8 İstenmeyen Etkiler**

İstenmeyen etkiler görölme sıklığına göre aşağıda belirtilmektedir.

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

#### **Deksketoprofen**

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

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Nötropeni, trombositopeni

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Larinjal ödem

Çok seyrek: Anafilaktik çok dahil anafilaktik reaksiyon

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Anoreksi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Anksiyete, insomnia

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik, somnolans

Seyrek: Parastezi, senkop

#### **Göz hastalıkları**

Çok seyrek: Bulanık görme

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

Çok seyrek: Tinnitus

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar

Çok seyrek: Taşikardi

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Yüz kızarması

Seyrek: Hipertansiyon

Çok seyrek: Hipotansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

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

**Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Hepatit

Çok seyrek: Hepatoselüler hasar

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Cilt döküntüleri

Seyrek: Ürtiker, akne, terlemede artma

Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) anjiyoödem, yüzde ödem, fotosensitivite reaksiyonları, kaşıntı

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Sırt ağrısı

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek: Akut renal bozukluk, poliüri

Çok seyrek: Nefrit veya nefrotik sendrom

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Menstürel bozukluklar, prostatik bozukluklar

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

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

Seyrek: Periferal ödem

## **Araştırmalar**

Seyrek: Karaciğer fonksiyon test anormalliği

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

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, aşağıdaki istenmeyen etkiler görülebilir:

- Sistemik lupus eritematosus 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)

## **Parasetamol**

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

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Çok miktarda alındığında anemi, methemoglobinemi, uzun süreli kullanımda hemolitik anemiye bağlı trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri

Bu yan etkiler parasetamol ile neden-sonuç ilişkisi içinde değildir.

Çok seyrek: Trombositopeni, agranulositoz

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi

Çok seyrek: Lyell sendromu

Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi

Bilinmiyor: Santral sinir sistemi stimülasyonu, ensefalopati, insomnia, tremor

**Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:**

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım

Çok seyrek: Aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara karşı duyarlılığı olan hastalarda bronkospazm.

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

**Hepato-bilier hastalıklar:**

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk

Çok seyrek: Hepatik disfonksiyon

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

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

Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir. Uzun süreli uygulamada papiler nekroz bildirilmiştir.

**Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

**4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Deksketoprofen

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

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

Deksketoprofen trometamol vücuttan diyalizle uzaklaştırılabilir.

### Parasetamol

Yetişkinlerde 10 gramdan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrek. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. <sup>14</sup>C-aminopirinden sonra <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> atılımında azalma bildirilmiştir. Bu plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir.

Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

### *Semptom ve belirtiler:*

Parasetamol doz aşımı sonuçları karaciğer nakli ya da ölüme kadar varabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Hepatik disfonksiyon ve karaciğer toksisitesi ile birlikte çoğu zaman akut pankreatit de gözlenmiştir. Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

### Tedavi:

Erken dönemde belirgin semptom olmamasına karşın hasta hemen hastaneye gönderilmelidir. Semptomlar bulantı ve kusma ile sınırlı olabilir ve doz aşımı şiddetini ya da organ hasarı riskini yansıtmayabilir. Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-

asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir.

Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Propiyonik asit türevleri, analjezik ve antipiretikler

ATC kodu: M01AE17 (deksketoprofen) ve N02BE01 (parasetamol)

#### **Deksketoprofen**

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

Non-steroid antiinflatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, ve PGD<sub>2</sub> ve aynı zamanda prostasiklin PGI<sub>2</sub> ve tromboksanları (TXA<sub>2</sub> ve TXB<sub>2</sub>) oluşturan, araşidonik asitin siklik endoperoksitlere, PGG<sub>2</sub> ve PGH<sub>2</sub>, 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 hayvanlar 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.

#### **Parasetamol**

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

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

Deksketoprofen

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

Deksketoprofen trometamolün dağılım ve eliminasyon yarılanma ömrü sırasıyla, 0,35 ve 1,65 saattir. Plazma proteinlerine yüksek bağlanma (%99) gösteren diğer ilaçlarda olduğu gibi dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 L/kg'dan düşüktür.

#### Biyotransformasyon ve eliminasyon:

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

Parasetamol

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1,5-2,5 saat arasındadır. Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızlı indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

### Eliminasyon

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

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve non-toksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı haline, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donorleri deposu tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler.

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

Renal yetmezlikte farmakokinetik: 2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonu ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

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

parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

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

Çocuklarda farmakokinetik: Çalışmalar 0-2 gün arasındaki yeni doğanlarda ve 3-10 yaş arasındaki çocuklarda parasetamol major metabolitinin parasetamol sülfat olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, major metabolitin glukoronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

Deksketoprofen

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

Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulamasının, implantasyon öncesi ve sonrası kayıp ve embriyo fetal 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).

Parasetamol

Akut Toksikite:

Parasetamol yetişkin sıçanlara ve kobaylara oral yoldan verildikten sonra hafif toksik olduğu saptanmıştır. Farelerde ve yenidoğan sıçanlarda önemli oranda daha fazla toksik olmasının sebebi ise, muhtemelen, farelerde maddenin farklı bir metabolizmasının bulunması ve yenidoğan sıçanlarda hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olmasıdır. Köpeklere ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bu nedenle bu hayvan cinslerinde bir oral LD<sub>50</sub> değeri saptanamamıştır.

### Kronik Toksikite:

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

### Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:

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

Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine ilişkin herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur. Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

### Üreme Toksisitesi:

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir. Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

PVP

Monosodyum sitrat

Sitrik asit anhidrus

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Sodyum karbonat anhidrus

Sodyum bikarbonat

Aspartam (E951)

Limon aroması

### 6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

### **6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği**

20 ve 30 efervesan tablet Silikajelli kapak / Plastik tüp ile karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

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

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.ř.

Esenler/İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

E-mail : [bilgi@neutec.com.tr](mailto:bilgi@neutec.com.tr)

### **8. RUHSAT NUMARASI**

237/67

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 26.09.2018

### **10.KÜB’N YENİLENME TARİHİ**