

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RECOŚİDE PLUS 4 mg/500 mg Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŐİM

#### Etkin madde:

Tiyokolşikosid 4 mg  
Parasetamol 500 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz Monohidrat 184 mg  
Şeker 5 mg  
Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Sarı renkli, bir yüzünde "4+" ibaresi yer alan, diğer yüzü düz oval tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1 Terapötik endikasyonları:

Kas-iskelet sistemi ile ilişkili akut ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

RECOŚİDE PLUS; 6-8 saatte bir, 1-2 tablet alınmalıdır. Günde maksimum 4 tablet (16 mg Tiyokolőikosid + 2000 mg Parasetamol) aőılmamalıdır.

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

Semptomlar ortadan kalkınca, RECOŚİDE PLUS'ın kullanılması kesilmelidir. Hekim önerisi olmadan, üç ardışık günden daha fazla kullanılmamalıdır.

Ağrı süresi 5 günü aşarsa ya da ateş 3 günden fazla sürerse, artarsa ve/veya başka belirtiler ortaya çıkarsa hekime veya eczacıya danışılmadan tedaviye devam edilmemelidir.

##### Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir. Tabletler tok karnına bol su ile yutulmalıdır.

Ağız yolu ile uygulamayı takiben diyare ortaya çıkarsa tedaviye son verilmelidir

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Tiyokolşikosidin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir. RECOŚIDE PLUS ileri derecede karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:** RECOŚIDE PLUS güvenlik endişeleri nedeniyle 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3.).

**Geriatrik popülasyon:** Tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir. Parasetamolün sağlıklı, hareketli geriatrik hastalarda özel doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur. Ancak zayıf ve hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlama sıklığı azaltılmalıdır.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

- İçeriğindeki tiyokolşikosid ve parasetamol etken maddelerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi>9) olanlarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan kişilerde,
- 16 yaş ve altındaki altındaki çocuklarda,
- Gebelik ve laktasyon süresince (bkz. Bölüm 4.6 ),
- Çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6.).

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar 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.

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. Karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi > 9) olan hastalar, parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması esnasında serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde bir yükselme meydana gelebilir.

Hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan, terapötik dozlarda parasetamolle eşzamanlı ilaç kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hastada, hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir. Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.

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

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

Parasetamol içeren diğer ilaçların RECOŚİDE PLUS ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Parasetamolu ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın 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 pstitöz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Klinik öncesi çalışmalarda, tiyokolşikosidin metabolitlerinden biri (SL59.0955), insanlarda oral yolla günde iki kez 8 mg'lık dozlarda gözlenen maruziyete yakın konsantrasyonlarda anöploidide (bölünen hücrelerde kromozom sayılarının birbirine eşit olmaması) neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3.). Anöploidinin teratojenisite, embriyofetotoksisite/spontan düşük, kanser ve erkeklerde kısırlık için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2.).

Pazarlama sonrası deneyiminde, tiyokolşikosidle sitolitik ve kolestatik hepatit bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak NSAİİ veya parasetamol kullanan hastalarda ağır vakalar (örn. fulminan hepatit) bildirilmiştir. Hastalar karaciğer toksisitesiyle ilgili olabilecek belirtileri hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8.)

RECOŚİDE PLUS'ın 16 yaş ve altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

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

Tiyokolşikosid hipotoni durumunda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Hastalar olası bir gebeliğin potansiyel riski ve izlenmesi gereken etkili kontrasepsiyon yöntemleri hakkında özenle bilgilendirilmelidir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tedavi kesilmelidir.

Alkol ile birlikte alınmamalıdır.

Her bir tablet 184 mg laktoz monohidrat ve 5 mg şeker içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, fruktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Propantelin gibi, gastrik boşalmada gecikmeye yol açan ilaçlar, parasetamolün daha yavaş absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir gecikmeye neden olabilirler.

Metoklopramid gibi, gastrik boşalmanın hızlanmasına yol açan ilaçlar, parasetamolün daha hızlı absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir hızlanmaya neden olabilirler.

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 bile eşzamanlı kullanılması, 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 vitamini-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. Bundan dolayı, oral antikoagulan kullanan hastalar, parasetamolu tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli kullanmamalıdır.

5-hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim yoluyla, parasetamolün analjezik etkisini tamamen inhibe edebilirler.

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin)’in eşzamanlı kullanılması, akyuvar hücresi sayısında azalmaya (nötropeni) yönelik eğilimini artırır. Bundan ötürü, 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 sebebiyet vermektedir.

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

St. John’s Wort (*Hypericum perforatum* –sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.

RECOŚIDE PLUS, kloramfenikol toksisitesini artırabilir.

RECOŚIDE PLUS; aspirin, salisilat veya steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

RECOŚIDE PLUS ile birlikte diflunisal kullanımı karaciğer toksisitesi riskini artırır.

RECOŚIDE PLUS barbituratlar ile birlikte alındığında, beklenen analjezik etki deęiřir.

RECOŚIDE PLUS'ın etkinliği; kolestipol, kolestiramin ve östrojen kullanımı ile baskılanır.

İzoniazit, RECOŚIDE PLUS'ın hepatotoksisite riskini artırır.

RECOŚIDE PLUS kullanırken; plazmatik transaminaz, alkaline fosfat, amonyak, kreatinin, laktatdehidrojenez ve üre için laboratuvar deęerlerinde artış görülebilir. RECOŚIDE PLUS kandaki glukoz ve ürikasit belirlenmesinde ve idrardaki metadrenalin ve ürik asit belirlenmesinde etkileřim yapabilir.

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

Özel popülasyonlara ait bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ait bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

Gebelik kategorisi: X

RECOŚIDE PLUS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yürütölen çalışmalarda teratojenik etkiler dahil olmak üzere üreme toksisitesi görölmüştür (bkz. Bölüm 5.3.). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. Sonuç olarak, RECOŚIDE PLUS gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olup etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.)

### **Laktasyon dönemi**

Parasetamol anne sütüne az miktarda geçmektedir. Tiyokolřikosid anne sütüne geçtięi için, emzirme döneminde RECOŚIDE PLUS kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3.)

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik çalışmalar tiyokolşikosidin psikomotor performans üzerine etkisi olmadığına birleşmiştir. Bununla beraber, tiyokolşikosid kullanımına bağlı yaygın olarak sersemlik hali ortaya çıkabilmektedir. Aynı şekilde, bazı hastalarda parasetamol kullanımına bağlı baş dönmesi veya somnolans görülebilir, araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları ise aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir: 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)

##### Tiyokolşikosid

Klinik çalışmalarda gözlemlenen ve tiyokolşikosid alımına bağlı olan advers reaksiyonlar:

##### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, I.M. uygulamayı takiben anaflaktik şok

##### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: Somnolans

Bilinmiyor: vazovagal senkop (genellikle I.M. uygulamayı takip eden dakikalarda meydana gelir), geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon, konvülsiyonlar

##### **Kardiyovasküler sistem bozuklukları**

Seyrek: Hipotansiyon

##### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4.), gastralji

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

##### **Hepatobilyer hastalıklar**

Bilinmiyor: Sitolitik ve kolestatik hepatit (bkz. Bölüm 4.4.).

##### **Deri ve subkütan doku bozuklukları**

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonu

##### Parasetamol

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler:

##### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Enfeksiyon (%2.9)

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

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni (izole bildirimler)

Bilinmiyor: Lökopeni, pansitopeni, trombositopenik purpura

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyon, alerji testi pozitif\*\*, alerjik reaksiyonlar, immun trombositopeni\*\*\*

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı (%5.1), baş dönmesi (%3.58), uyuklama (%6.97), parestezi (%5.4)

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu (%1)

### **Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek: Purpura

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu (%2.7)

Bilinmiyor: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Bulantı (%2.3), diyare (%4.7), dispepsi (%2.3), flatulans (%2.3), karın ağrısı (%3.9), konstipasyon (%3.9), kusma (%7.8)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (%0.13)

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17.4)

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı (%4.2)

Bilinmiyor: Hepatik bozukluklar, hepatit ve aynı zamanda doza bağımlı hepatik yetmezlik, hepatik nekroz (fatal neticelerde dahil). Parasetamolün onaylanmamış kronik kullanımı, fatal neticeleri de olan hepatik siroza ve hepatik fibroza yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)

### **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 neticelerde dahil)

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir. Uzun süreli uygulamada papiller nekroz bildirilmiştir.

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

Yaygın: Yüz ödemi (%4.5)

Yaygın olmayan: Periferik ödem (%1)

Çok seyrek: Ateş, asteni

### **Cerrahi ve tıbbi prosedürler**

Yaygın olmayan: Post-tonsillektomi kanaması (%0.5)

Yaygın: Post-ekstraksiyon kanaması (%3.3)

\*\*Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erupsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15.5'inde pozitifdir.

\*\*\*İmmun trombositopeni: Parasetamol ve parasetamol sülfat varlığında antikorlar trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptörlerine bağlanır. Parasetamol tedavisinin kesilmesi parasetamolün plasebo ve nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar ile karşılaştırıldığı 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında istenmeyen etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir. Parasetamol ile nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların karşılaştırıldığı 2100 hastayı kapsayan ikinci bir literatür taramasında parasetamol grubunda ilacın etkisinin yetersiz olması nedeniyle tedaviyi bırakma daha sık gözlenmiştir. Parasetamol tedavisi gören her 10 hastadan biri tedaviyi yarıda kesmiş, ayrıca her 15 hastadan biri ilacın etkisini yetersiz bulduğu için tedaviyi kesmiştir. NSAİİ' ler ile karşılaştırıldığında istenmeyen etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür. Klinik laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün istenmeyen etkileri ve laboratuvar değerlerindeki değişimler plasebonunkilerden farksız bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal değerlerdeki değişimler ilacın toksik dozlarda alındığını gösterir. İlaç toksik dozlarda alınmışsa aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) 24 saat içinde yükselmeye başlar ve 72 saat sonra doruğa erişir. Bunlardan herhangi birinin 1000 ünitenin üstüne yükselmesi hepatotoksisite için tanımlayıcıdır. Bunların yanı sıra bilirubin ve kreatinin yükselir, glukoz düşer. Arteriyel pH'nın 7.30 un altına düşmesi, kreatininin 3.4 mg/dL'nin üstüne çıkması, protrombin zamanının 100 saniyeden fazla uzaması ve serum laktat düzeyinin 3.5 milimol/L'nin üstüne çıkması prognozun iyi olmadığını gösteren belirtilerdir. Parasetamolün advers ve toksik etkilerine karşı cinsiyet, ırk, boy, ağırlık, vücut yapısı, yaşam şekli ve yerine bağlı duyarlılık farkları bildirilmemiştir. Bunların dışında parasetamolün toksik etkilerine karşı duyarlılığı arttıran risk faktörleri ilaç etkileşimleri bölümünde yer almaktadır. (bkz. Bölüm 4.5).

6 yaşından küçük çocuklar, parasetamolün toksik etkilerine daha az duyarlıdır. Bunda glutatyon rezervlerinin ve detoksifikasyon hızının yüksek olmasının rolü olduğu ileri sürülmüştür.

RECOSİDE PLUS kullanımı belirtilen laboratuvar bulgularını arttırabilir: plazmatik transaminaz, alkalin fosfat, amonyak, kreatinin, laktat dehidrojenaz, ve üre. Ayrıca kandaki ürik asit ve glukoz ile idrardaki ürik asitten metadrenalin tespitini etkileyebilir.

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı belirtileri:

Bulantı, kusma, anoreksia, karın ağrısı ve diyare.

Doz aşımına uğrarsanız (tek seferde 12 tablet RECOSİDE® PLUS'a eş değer 6 gramdan fazla ya da çocuklarda 100 mg/kg'dan fazla parasetamol) size en yakın hastaneye başvurun.

Tedavi:

Doz aşımı olduğunda, gastrik lavaj veya kusturma, ağız yolundan aktif kömür uygulanması, hemodiyaliz yapılabileceği gibi, yeterli dozlarda asetilsistein de verilebilir.



Yetişkinlerde 10 g parasetamolden 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 nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle uzar. 14C-aminopirinden sonra 14CO<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. Nadiren, 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:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyondur. 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:

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 esiğinin %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 ÖZELLİKLERİ**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Analjezik ve antipiretikler, santral etkili kas gevşetici ilaçlar  
ATC kodu: N02BE01 (Parasetamol) ve M03BX05 (Tiyokolşikosid)

Tiyokolşikosid antienflamatuar ve analjezik etkilere sahip bir kas gevşeticidir. Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yarı-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosid türevidir. Tiyokolşikosid, *in-vitro* ortamda yalnızca GABA-A ve striknine-duyarlı glisin reseptörlerine bağlanır. Bir GABA-A reseptör antagonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici

etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABA-A reseptörleriyle etkileşim özellikleri, dolaşımdaki ana metaboliti olan glukuronid türeviyle kalitatif ve kantitatif olarak ortaktır (bkz. Bölüm 5.2).

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

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

### *Parasetamol*

**Analjezik etki:** Analjezik etkinin mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Parasetamol etkisini genelde santral sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ederek ve daha düşük oranda ağrı-uyarı oluşumunu bloke ederek periferik etki yoluyla gösterir. İlacın periferik etkisi, prostaglandin sentezinin inhibisyonuna ya da ağrı reseptörlerini mekanik veya kimyasal stimülasyonlara karşı duyarlı hale getiren diğer maddelerin sentezinin veya etkilerinin inhibisyonuna da bağlı olabilir. **Antipiretik etki:** Parasetamol antipiretik etkisini hipotalamusta bulunan termoregülatuar merkez üzerinde, ciltte artan kan akımı, terleme ve ısı kaybına yol açan periferik vazodilatasyon oluşturarak gösterir. Bu merkezi etki, muhtemelen hipotalamusta prostaglandin sentezinin inhibisyonunu da içerir.

Analjezik ve kas gevşetici bir ilacın kombinasyonunun hafif ve orta dereceli kas-iskelet kaynaklı ağrıların semptomatik tedavisinde etkin bir tedavi seçeneği olduğu kas spazmlarının eşlik ettiği bel ağrılarında etkili bir kombinasyon olduğu birçok klinik çalışma ile kanıtlanmıştır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

#### *Tiyokolşikosid*

Oral uygulama sonrasında plazmada tiyokolşikoside rastlanmaz, yalnızca iki metabolitine rastlanır: farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955. Her iki metabolitin de maksimum plazma konsantrasyonları uygulamadan 1 saat sonra ortaya çıkar. 8 mg'lık tek bir oral tiyokolşikosid dozunun uygulanmasını takiben, SL18.0740'ın  $C_{maks}$  ve EAA değerleri sırasıyla 60 ng/ml ve 130 ng.saat/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür:  $C_{maks}$  yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15,5 ng.saat/mL (3 saate kadar) – 39,7 ng.saat/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

#### *Parasetamol*

Parasetamol, oral yoldan alındıktan sonra başlıca ince barsaklardan pasif difüzyon ile hızla ve tamamen absorbe olur. Mide boşalma hızı, oral yoldan uygulanan parasetamolün emilimi için hız sınırlayıcı basamaktır. İlaç, alındıktan 0,5 saat – 1,5 saat sonra maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Değişen oranlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımın uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanımı, 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1-2 g'lık (tablet formu) dozdan sonra %90'a yükselir.

### Dağılım:

#### *Tiyokolşikosid*

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

Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi ve sistemik klerensi yaklaşık olarak sırasıyla 43 L/saat ve 19 L/saattir.

#### *Parasetamol*

Parasetamol vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Tahmini dağılım hacmi 0,95 L/kg'dir. Çocuklarda ve yeni doğanlarda da dağılım kinetiği (Vd/ F) erişkinlerdekine benzerdir. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür.

### Biyotransformasyon:

#### *Tiyokolşikosid*

Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid önce aglikon 3-demetiltiyokolşikoside (SL59.0955) metabolize olur. Bu adımın esas olarak intestinal metabolizma aracılığıyla gerçekleşmesi, oral yolla uygulandığında dolaşımında değişmemiş tiyokolşikosid bulunmayışını açıklamaktadır.

Daha sonra SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.0740'a metabolize olur ve oral uygulama sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler. SL59.0955, didemetil-tiyokolşikisine de demetile olur.

#### *Parasetamol*

Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize olur. Karaciğer ve böbrekte genellikle, sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemi (temel olarak CYP2E1 ve CYP3A4) ile hidrosilli metabolitler üretilir (N-asetil-p-benzokinonimin). Konjugasyon ile detoksifiye edilmekle birlikte, parasetamol doz aşımını takiben birikerek doku hasarına sebep olabilir.

Uygulanan parasetamolün %10'u, minör bir yolla, CYP sistemi ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit, indirgenmiş glutatyonla hızlıca konjüge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları olarak atılır. Yüksek miktarda parasetamol kullanıldığında hepatik glutatyon tükenir ve hepatosit içinde asetamidokinon birikimine neden olur. Biriken bu asetamidokinon yaşamsal hepatoselüler makromoleküllere kovalanarak bağlanır ve doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar. Çocuklarda ( 3-10 yaş) ve yeni doğanlarda (0-2 gün) parasetamolün başlıca metaboliti parasetamol sülfattır.

### Eliminasyon:

#### *Tiyokolşikosid*

Radyolojik işaretli tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una dışkıda, %20'sine idrarda rastlanır. İdrarla veya feçesle değişmemiş halde tiyokolşikosid atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955 idrarda ve feçeste bulunur, ancak didemetil-tiyokolşikisine yalnızca feçeste rastlanır. SL18.0740 metaboliti, tiyokolşikosidin oral uygulaması sonrasında 3,2 -7 saat arasında değişen bir görünür yarılanma ömrü ile elimine edilir. SL59.0955 metabolitinin ortalama yarı ömrü yaklaşık 0,8 saattir.

#### *Parasetamol*

Oral yolla alındıktan sonra ilacın plazma yarılanma ömrü 1,5 – 2,5 saat arasındadır. Parasetamolün %80'inden fazlası 24 saat içinde elimine olur. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda bu eliminasyon gecikir. Karaciğerde enzimatik transformasyondan

sonra, parasetamol, esas olarak glukuronik asit ve sülfürük asit konjugatları formunda ve sadece böbrekler kanalıyla elimine olur. İlacın sadece yaklaşık %1'i - %3'ü serbest ana madde formunda atılır.

### Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:

#### *Parasetamol*

Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutasyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutasyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri 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**

#### Parasetamol

#### Böbrek yetmezliği:

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 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.

#### Karaciğer yetmezliği:

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 glutasyon 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.

#### Geriyatrik popülasyon:

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.

#### Pediyatrik popülasyon:

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 glukuronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Akut toksisite:

##### *Tiyokolşikosid*

Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde şiddetli kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem rodentlerde hem de rodent-olmayanlarda konvülsiyonlara sebep olmuştur.

##### *Parasetamol*

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; bundan dolayı, bu hayvan cinslerinde bir oral LD<sub>50</sub> tespit etmek olanaksız olmuştur.

#### Kronik toksisite:

##### *Tiyokolşikosid*

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

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

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

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

##### *Parasetamol*

Toksik dozların verilmesinden sonra, deney hayvanları, daha yavaş bir kilo artışı, daha sık diürez, asidüri ve dehidratasyon ve ayrıca, enfeksiyonlara duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza irritasyonu gözlemlenmiştir.

#### Karsinojenite:

##### *Tiyokolşikosid*

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

##### *Parasetamol*

Sıçanlarda, hepatotoksik doz seviyelerinde bir potansiyel bir genotoksisite gözlemlenmiş ve bu bulgu, bir doğrudan DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak izah edilmiştir. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir.

Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine işaret eden 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 elde edilmemiştir.

#### Genotoksisite:

##### *Tiyokolşikosid*

Tiyokolşikosidin kendisi bakterilerde gen mutasyonuna (Ames testi), *in vitro* kromozom hasarına (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmamıştır.

Major glukurokonjüge metaboliti SL18.0740 bakterilerde gen mutasyonuna neden olmamıştır (Ames testi); buna karşılık *in vitro* kromozomal hasara (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18.0740'ın anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vitro* testte, tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha yüksek) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir. Aglikon metaboliti (3 demetiltiyokolşisin – SL59.0955) *in vitro* kromozom hasarına (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vitro* testte, günde iki kez 8 mg'lık tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek maruziyetlerde gözlenmiştir.

Anöjenik etki bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna neden olabilir. Anöploidi kromozom sayısının değişmesi ve heterozigotluğun kaybı ile kendini gösterir ve teratojenisite, embriyofetotoksisite/spontan düşük, üreme hücrelerini etkilediğinde erkeklerde kısırlık, vücut hücrelerini etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir.

#### Teratojenite:

##### *Tiyokolşikosid*

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

#### Fertilite bozuklukları:

##### *Tiyokolşikosid*

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

### *Parasetamol*

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlemlenmemiştir. 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**

Laktoz Monohidrat  
Patates Nişastası  
şeker  
Jelatin  
Talk  
Magnezyum Stearat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 tablet içeren Al/ PVC-PVDC opak blister.  
20 tabletlik ambalajlar

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.ř.  
Yeşilce Mahallesi  
Doğa Sokak No:4  
34418 Kağıthane/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2014 / 721

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

23.09.2014

## **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**

--