KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
GERALGİNE®-P 500 mg/30 mg tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Bir tablet 500 mg parasetamol ve 30 mg kafein içerir.

Yardımcı maddeler:
Sodyum nişasta glikolat…….5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Bir tarafı çentikli, diğer yüzü "Geralgine-P" yazılı beyaz, yuvarlak tablet. Çentiğin amacı, yaşlılık veya herhangi bir hastalık sebebi ile yutma güçlüğü olan hastalarda tabletin yutulabilmesi için bölünmesini kolaylaştırmaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
Hafif ve orta şiddette ağrılar (baş ağrısı, migren, dismenore, boğaz ağrısı, kas-iskelet ağrıları, osteoartrite bağlı ağrılar), aşıdan sonra oluşan ateş ve ağrı, diş ağrısı ve dişle ilgili işlemlerden sonra gelişen ağrılar, kulak ağrısı, grip ve soğuk algınlığından kaynaklı üst solunum yolları enfeksiyonlarında) ve ateşin giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

<u>12-15 yaş arasındaki çocuklar için:</u>
Günde 4 defaya kadar 1 tablet.
Dozlar 4 saatten daha sık aralıklarla alınmamalıdır.
24 saat içinde en fazla 4 tablet kullanılabilir.
Daha yüksek dozlarda kullanılmamalıdır.

<u>Yetişkinlerde ve 16 yaş ve üzerindeki çocuklar için:</u>
Günde 4 defaya kadar 2 tablet.
Dozlar 4 saatten daha sık aralıklarla alınmamalıdır.
24 saat içinde en fazla 8 tablet kullanılabilir.
Daha yüksek dozlarda kullanılmamalıdır.

12 yaşından küçük çocuklar:
Verilmemelidir.

Hekim önerisi yoksa üç ardışık günden daha fazla kullanılmamalıdır.
Semptomların giderilebilmesi için etkili olduğu en düşük dozda kullanınız.
Belirtilen dozdan fazla kullanılmamalı, kullanıldığı takdirde hemen bir doktora başvurulmalıdır.
Alkol alan kişilerde karaciğer zehirlenmesi (hepatotoksisite) riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2.000 mg'ı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:
Oral olarak uygulanır. Bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Hafif-orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (Bkz*:* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır (Bkz: Kontrendikasyonlar).

Pediyatrik popülasyon:
12 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir.

Geriyatrik popülasyon:
Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur, fakat zayıf, hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlam sıklığı azaltılmalıdır. Ancak GERALGİNE-P içerdiği kafein nedeniyle yaşlılarda hekim önerisi ile kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
- Parasetamol, kafein ya da diğer bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliği
- Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı ya da kardiyak aritmi
- Disulfiram ile kronik alkolizm tedavisi
- Antidepresan (lityum karbonat dahil), anksiyolitik (klozapin dahil) ve sedatif ilaç kullanımı ya da anksiyete bozukluğu
- Efedrin kullanımı
- Teofilin kullanımı
- 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Parasetamolü 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 ölümle sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden 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.

Kronik günlük dozlarda ve akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

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 glutatyon eksikliği olan hastalarda, parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini arttırabilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği ve sepsis gibi ciddi hastalığı olan hastalarda veya uzun süre terapötik dozda parasetamol veya parasetamol ve flukloksasilin kombinasyonu ile tedavi edilen malnütrisyon ya da glutatyon eksikliğinin diğer kaynaklarına (örn. kronik alkolizm) bağlı hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz (HAGMA) vakaları, bildirilmiştir. Piroglutamik asidoza bağlı HAGMA şüphesi varsa, parasetamolün derhal kesilmesi ve yakın takip yapılması tavsiye edilir. İdrar 5-oksoprolin ölçümü, birden fazla risk faktörü olan hastalarda HAGMA'nın altında yatan nedenin piroglutamik asidoz olduğunu belirlemek için yararlı olabilir.

Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini arttırabilir.

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.

Glutatyon 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.

Aşağıdaki durumlarda özel önlem alınmalıdır (dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması):

- Gilbert Sendromu (glukuronil transferaz eksikliğine bağlı düzensiz selim ikter)
- Hematopoietik disfonksiyon

Hasta, doktor tarafından başka şekilde belirtilmedikçe ağrı kesicilerin düzenli olarak uzun süreli kullanılmaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Bas ağrısının tedavisi amacıyla sürekli ağrı kesici kullanılması, kronik baş ağrılarına neden olabilir.

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

Parasetamolun aşırı dozunda, doza bağlı olarak hepatik nekroz görülebilir. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir, protrombin zamanı uzayabilir. Ancak, klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.

10 g'ın üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

Astım, kronik rinit ve kronik ürtikeri olan ve özellikle diğer antienflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Duyarlı kişilerde, propifenazon ve parasetamol içeren ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anaflaktik şok bildirilmiştir.

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

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol içeren diğer ilaçların GERALGİNE-P 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 kullanması 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 önerilir.

GERALGİNE-P kullanırken aşırı kafein tüketiminden (kahve, çay vb.) kaçınılmalıdır.

GERALGİNE-P, her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez."

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol:

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.

Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha geç ortaya çıkmasına 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 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 vitamine bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, "uluslararası normalleştirilmis oran" (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir, nadiren kullanılan bir kaç dozluk uygulamalarda kanama üzerine belirgin bir etki beklenmemektedir. Bundan dolayı, oral antikoagulan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.

Varfarin ve diğer kumarinlerin antikoagulan etkisi uzun süreli parasetamol kullanımında artarak kanama riskine yol açabilir; kısa süreli kullanımda belirgin etki beklenmez.

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

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin) eşzamanlı kullanılması nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Parasetamol, flukloksasilin ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır, çünkü eş zamanlı kullanımın, özellikle risk faktörleri olan hastalarda, piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

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.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum* –sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.
Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Kafein:
Kafein, barbitüratlar, antihistaminikler vb. gibi birçok sedatif maddenin antagonistidir.

Kafein, sempatomimetikler, tiroksin vb. gibi maddelerin neden olduğu taşikardiyi artırır.

Oral kontraseptifler, simetidin ve disülfiram kafein metabolizmasını yavaşlatır; barbitüratlar ve sigara ise hızlandırır. Kafein, teofilinin eliminasyonunu azaltır.

Kafein doğal olarak çay, kahve, çikolata ve bazı gazlı içeceklerde bulunur ve önerilen günlük dozun (240 mg/gün; 8 tablet) üzerine çıkılması olasıdır. Bu nedenle önerilen dozun aşılmaması için diyet ve diğer ilaçlardan alınan kafein miktarı dikkate alınmalıdır. Yüksek doz kafein insomni, huzursuzluk, anksiyete, irritabilite, baş ağrısı, gastrointestinal yakınmalar ve palpitasyon gibi kafein ile ilişkili istenmeyen etki riskini artırır.

Kafein gibi ksantin türevleri miyokard görüntülemesinde kullanılan adenozin ve dipiridamol gibi maddelerin vazodilatatör etkilerini zayıflatabilir. Bu nedenle miyokard görüntüleme çalışmasından 24 saat önce kafein kullanılmamalıdır.

Bir merkezi sinir sistemi (MSS) uyarıcısı olan kafein, sedatif ve tranklizan ilaçlara karşı antagonistik etkiye sahiptir.

Kafein fenilpropanolaminin taşikardik etkisini artırabilir.

Kafeinin klozapin metabolizmasına karşı yarışmalı inhibisyon etkisi vardır. Bu nedenle klozapin ve kafein eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Kafein kan basıncını artırabilir ve atenolol, metoprolol, oksprenolol ve propranolol gibi beta blokörlerin hipotansif etkisini azaltabilir. Bu ilaç beta blokörlerle eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Eşzamanlı lityum karbonat ve kafein kullanımı serum lityum düzeyinde hafif-orta derecede artışa yol açabilir. Eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

Monoamin oksidaz inhibitörleri kafeinin uyarıcı etkisini artırabilir.

Metoksalen kafein klerensini azaltır ve kafeinin etkisini artırabilir.

Fenitoin kafein klerensini iki katına çıkarırken kafein fenitoin metabolizmasını etkilemez.

Pipemidik asit klerensini azaltarak, kafeinin etkisini artırır.

Levotiroksin de kafein gibi kan basıncını artırabilir, bu nedenle eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Efedrin ve kafein etkileşerek kardiyovasküler etkiye yol açabilir. Bu nedenle eşzamanlı kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Parasetamolün doğurganlık üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Parasetamolün terapötik kullanımı hakkında yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, bu ilacın gebelik veya fetal/neonatal gelişme üzerinde olası istenmeyen etkileri konusunda önemli bir endişeye yol açmamaktadır. Gebelikte doz aşımı konusunda toplanan prospektif veriler de malformasyon riskinde bir artış göstermemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve - veya / embriyonal / fetal gelişim /ve - veya / doğum / ve - veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Yine de gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Hamilelik sırasında herhangi bir ilacın kullanımında olduğu gibi, hamile kadınlar parasetamol almadan önce tıbbi yardım almalıdır. En düşük etkili doz ve en kısa tedavi süresi göz önünde bulundurulmalıdır.

Parasetamol-kafein, kafein tüketimi ile ilişkili düşük doğum ağırlığı ve spontan düşük riskini artırma olasılığı nedeniyle gebelerde kullanılması önerilmez.

GERALGİNE-P, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Süt vermekte olan kadınlarda yarar-zarar riski değerlendirerek kullanılmalıdır. Parasetamolün insan sütüne geçtiği miktar klinik olarak önemsizdir. Ancak GERALGİNE-P'nin içerdiği kafein anne sütüne geçtiğinden, bebekte huzursuzluk, uykusuzluk vb. riskler oluşturabilmesi nedeniyle doktor önerisi olmadan emziren anneler tarafından kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite
Bazı çalışmalarda nonsteroidal antienflamatuvar ve ilaçların ve kafeinin fertilite üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

Parasetamolün oral kullanımı hakkında yapılan üreme çalışmalarından derlenen verilerde herhangi bir malformasyon veya fenotoksisite bulgusu saptanmamıştır.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerindeki etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Bazı hastalarda parasetamol ve kafein kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. Parasetamol kullanan hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler sırasında dikkatli olmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ≥1/10
Yaygın ≥1/100 ve < 1/10
Yaygın olmayan ≥1.000 ve < 1/100
Seyrek ≥1/10.000 ve < 1/1.000
Çok seyrek < 1/10.000.
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

GERALGİNE-P'ye bağlı yan etkiler genellikle seyrek olarak görülür ve ilacın kesilmesi ile kaybolur. 10 gram üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

Kafeinin günlük 520 mg'a kadar kullanımında sağlıklı kişilerde herhangi bir istenmeyen etki tespit edilmez. Ancak kafeine hassas veya kafein kullanmayan kişilerde yüksek dozlarda kullanımı bazı istenmeyen etkilere yol açabilir. Bunlar: tremor, insomnia, irritabilite, sinirlilik, anksiyete, baş ağrısı, kulak çınlaması, aritmi ve taşikardi, diürez, gastrointestinal rahatsızlıklar ve hızlı solunumdur. Kafein doz aşımına bağlı bu semptomların, parasetamol doz aşımına bağlı karaciğer toksisitesi ile ilişkili olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu istenmeyen etkilerin görüldüğü kişiler GERALGİNE-P veya kafein içerikli diğer ilaçların kullanımını durdurmalıdırlar.

Kafeinin düzenli kullanımı sonrası kullanımına ara verilmesi, 1 hafta sürecek bazı semptomların tekrar ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bunlar: baş ağrısı, yorgunluk ve dikkatte azalmadır.

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, Agranülasitoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek :Alerjik reaksiyonlar, erupsiyon, ürtiker, 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, insomni, tremor, ensefalopati

Kardiyak hastalıklar
Bilinmiyor :Taşikardi, palpitasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın :Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri
Seyrek :Astım ve akciğer nefes darlığına yol açacak astım benzeri belirtiler (bronkospazm)
Çok seyrek :Aspirin ya da benzeri non-steroid anti-inflamatuar ilaçlara karşı hassasiyeti olan hastalarda bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın :Bulantı, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon
Yaygın olmayan:Gastrointestinal kanama
Seyrek :İshal

Hepatobiliyer 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).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan :Uzun süreli uygulamada papiler nekroz

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Bilinmiyor :Yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz
Parasetamol kullanan risk faktörleri olan hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz vakaları gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bu hastalarda düşük glutatyon düzeyinin bir sonucu olarak piroglutamik asidoz meydana gelebilir.

Pazarlama sonrası güvenlilik verileri:
Geçmiş klinik çalışmalardaki istenmeyen etkiler hem seyrek hem de küçük hasta gruplarındandır. Kapsamlı pazarlama sonrası deneyimde, terapötik dozda ve ürünle ilgili olarak bildirilen istenmeyen etkiler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Pazarlama sonrasında

belirlenen istenmeyen etkiler gönüllülük esasına göre belirsiz bir popülasyondan bildirilmiş ve bu istenmeyen etkilerin tam bilinmemekle birlikte sıklıkları çok seyrektir. (<1/10.000)

PARASETAMOL

Sistem Organ Sınfı	**Yan Etkiler**
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Trombositopeni Agranülositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok nadir görülen ciddi cilt reaksiyonları vakaları bildirilmiştir. Anafilaksi Kütanöz aşırı duyarlılık reaksiyonları, ciltte oluşan kızarıklık, anjiyoödem.
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bronkospazm*
Hepato-bilier hastalıklar	Hepatik yetmezlik

*Parasetamol ile bronkospazm vakaları görülmüştür, ancak bunlar aspirin veya diğer NSAİİ'lere duyarlılığı olan hastalarda görülmesi daha olasıdır.

KAFEİN
Önerilen parasetamol-kafein doz rejimi, diyetle beraber kafein alımı ile birleştirildiğinde, ortaya çıkan daha yüksek kafein dozu, kafeinle ilişkili advers etki potansiyelini artırabilir.

Sistem Organ Sınfı	**Yan etkiler**
Psikiyatrik hastalıklar	İnsomnia (Uyuyamama hastalığı) Huzursuzluk Anksiyete ve sinirlilik
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi Baş ağrısı
Kardiyak hastalıklar	Palpitasyon (Kalp çarpıntısı)
Gastrointestinal hastalıklar	Gastrointestinal rahatsızlıklar

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma 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: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Yetişkinlerde 10 gram üzerinde kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır.
Eğer hastada aşağıda belirtilen risk faktörleri mevcutsa 5 gram veya daha fazla parasetamol yutulması karaciğer hasarına yol açabilir.

Risk faktörleri:

Eğer hasta;
a) Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, rifampisin, St John's Wort veya karaciğer enzimlerini indükleyen diğer ilaçlarla uzun süreli tedavi görüyorsa,

Veya
b) Düzenli olarak önerilen miktardan fazla etanol tüketirse,
Veya
c) Glutatyon eksikliği olması muhtemel ise, örn. yeme bozuklukları, kistik fibroz, HIV enfeksiyonu, açlık, kaşeksi (aşırı kilo kaybı).

Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrektir. 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. ^{14}C-aminopirinden sonra $^{14}CO_2$ 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
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 ve kardiyak aritmiler gözlenmiştir. Solgunluk, bulantı, kusma, iştahsızlık ve karın ağrısı parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken (ilk 24 saat içinde) semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının, dozla ilişkili komplikasyonudur.

Karaciğer hasarı, alımdan 12 ila 48 saat sonra belirgin hale gelebilir. Glikoz metabolizmasında anormallikler ve metabolik asidoz meydana gelebilir. Şiddetli zehirlenmede karaciğer yetmezliği ensefalopati, kanama, hipoglisemi, beyin ödemi ve ölüme kadar ilerleyebilir. Bel ağrısı, hematüri ve proteinüri durumunda akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği akla gelmelidir, ciddi karaciğer hasarı olmasa bile gelişebilir. Kardiyak aritmiler ve pankreatit bildirilmiştir.

Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:
Parasetamol doz aşımının yönetiminde acil tedavi esastır. 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. Tedavi belirlenmiş kılavuzlara uygun olmalıdır. Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Aşırı doz 1 saat içinde alınmışsa aktif kömürle tedavi düşünülmelidir. Bunun için, absorbsiyonu 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. N-asetilsistein ile tedavi, parasetamol alımından 24 saat sonraya kadar kullanılabilir, ancak maksimum koruyucu etki, alımdan 8 saat sonra elde edilir. Antidotun etkinliği bu süreden sonra keskin bir şekilde düşer. Gerekirse hastaya belirlenen doz şemasına göre intravenöz N-asetilsistein verilmelidir. Kusma bir sorun değilse, hastane dışındaki uzak bölgelerde oral metionin uygun bir alternatif olabilir.

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.

İlaç alımından sonra 24 saatten fazla süre geçmiş olan ve ciddi karaciğer bozukluğu ile başvuran hastaların tedavisi için Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) veya hepatoloji ünitesiyle görüşülmelidir.

Kafein
Semptom ve belirtiler
Aşırı dozda kafein epigastrik ağrı, kusma, diürez, taşikardi veya kardiyak aritmi, SSS uyarımı (uykusuzluk, huzursuzluk, heyecan, ajitasyon, sinirlilik, anksiyete, titreme ve kasılmalar) ile sonuçlanabilir. Bu ürünle klinik olarak anlamlı kafein doz aşımı semptomlarının ortaya çıkması için, alınan miktar ciddi parasetamol ile ilişkili karaciğer toksisitesi ile ilişkilendirilebilir.

Tedavi
Spesifik bir antidot mevcut değildir, ancak kardiyotoksik etkileri tersine çevirmek için beta adrenoseptör antagonistleri gibi destekleyici önlemler kullanılabilir. Hastalar genel destekleyici bakım almalıdır (örn: hidrasyon (sıvı desteği) ve yaşamsal belirtilerin sürdürülmesi). Aktif kömür uygulaması, doz aşımından sonraki bir saat içinde yapıldığında faydalı olabilir, ancak doz aşımından sonra dört saate kadar uygulanabilir. Doz aşımının SSS etkileri intravenöz sedatiflerle tedavi edilebilir.

Özet
Doz aşımı tedavisi, antidot tedavisi için plazma parasetamol düzeylerinin değerlendirilmesini gerektirir ve kafein toksisitesinin belirti ve semptomları semptomatik olarak tedavi edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapotik grup: Analjezikler, Diğer analjezikler ve antipiretikler, Anilidler
ATC kodu: N02BE51

Etki mekanizması:
Parasetamol, ağrı giderici ve ateş düşürücü bir ilaçtır. Ağrı giderici etkisini ağrı eşiğini yükselterek, ateş düşürücü etkisini ise merkezi sinir sistemindeki termo-regülasyon merkezini etkileyerek gösterir. Kafein metilksantin türevi bir ilaçtır. Bazı baş ağrısı tiplerinde beyin damarlarının genişlemesinin rol oynadığı ve kafeinin bu damarların daralmasını sağlayarak parasetamolün ağrı kesici etkisine katkı sağladığı düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Parasetamol

Emilim:
Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince bağırsaklardan 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 dolaşımda 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:
En yüksek serum konsantrasyonlarına 30-90 dakika sonra ulaşılır. 250 mg parasetamol içeren bir tablet alındıktan 32±18 dakika (t_{max}) sonra 4,3+1,7 um/mL (C_{max}) pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. 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:
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 hızla 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:
Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1.5-2.5 saat arasındadır. 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 ve Doğrusal Olmayan Durum:
Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon 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.

Kafein

Emilim:
Kafein oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen gastrointestinal sistem tarafından emilir. Açlık koşullarında pik plazma konsantrasyonlarına, doza, sağlık durumuna ve kullanılan diğer ilaçlara bağlı olarak, dozdan 5–120 dakika sonra ulaşılır. Presistemik metabolizmaya dair bir kanıt yoktur.

Dağılım:
Kafein tüm vücut sıvılarına dağılır. Kafeinin ortalama plazma proteinlerine bağlanma oranı %35'tir.
Biyotransformasyon:
Kafeininin neredeyse tamamı karaciğerde oksidasyon ve demetilasyon yoluyla ksantin ve türevlerine metabolize olur. Hepatik sitokrom P450 isoenzimi CYP1A2, kafeinin enzimatik metabolizmasında rol oynar.
Kafeinin idrarla atılan ana metabolitleri 1-metilürik asit, l-metilksantin ve 5-asetilamin-6-amino-3metilurasil'dir.

Eliminasyon:
Yetişkinlerde eliminasyonun neredeyse tamamı hepatik metabolizma yoluyla gerçekleşir. Yetişkinlerde eliminasyon hızında belirgin bireysel farklılıklar oluşur. Plazma eliminasyon yarı ömrü 1,9-12,2 saat arasında değişmekle birlikte ortalama 4,9 saattir. Kafeinin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 4-6 saattir. Kafein ve metabolitleri temel olarak idrarla atılır. (%86) ve kafein olarak atılan kısım %2'yi geçmez.

Doğrusal/Doğrusal Olmayan Durum
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 rejenerasyonuyla 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 düşünülmemektedir. 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Akut Toksisite:
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 oral LD_{50} saptanamamıştır.

Kronik Toksisite:
Toksik dozların verilmesi 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 genotoksisite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/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
Mikrokristalin selüloz (pH 101),
Mısır nişastası,
Sodyum nişasta glikolat,
Povidon K30,
Talk,
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25^0C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
20 tabletlik Al folyo-PVC blister ambalajlarda

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş
Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
34885 Sancaktepe / İSTANBUL
Telefon: (0216) 398 10 63
Faks: (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI
2016/381

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 09.05.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ