

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRİPİN kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Parasetamol 250 mg

Kafein 15 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz 24 mg

Karmoizin (E122) 0,2079 mg

Tartrazin (E102) 0,1155 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Kırmızı/lacivert sert jelatin kapsül içinde beyaz toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hafif ve orta şiddetli ağrılar ile ağrının ateşe eşlik ettiği durumların semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde ve 12 yaş üzeri çocuklarda: 4-6 saat ara ile 2 kapsül veya günde 3-4 kez 2-4 kapsül kullanılır. Günde 16 kapsülü aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

GRİPİN ağız yolu ile kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Kronik ve stabil karaciğer hastalığında (sirozda) düşük dozda sınırlı olarak kullanıldığında parasetamol genelde iyi tolere edilir. Bununla beraber parasetamolün günde 4 gramın altında dozlarda kullanılması sırasında hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyonu azalmış hastalarda parasetamol dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda parasetamol doz aralıkları şu şekilde düzenlenmelidir:

Kreatinin klerensi 10-50 ml/dak: Dozlar 6 saat ara ile verilmelidir.

Kreatinin klerensi < 10 ml/dak: Dozlar 8 saat ara ile verilmelidir (metabolitler birikebilir).

Geriatrik popülasyon:

Kullanımını sınırlayacak özel bir uygulama bildirilmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Parasetamol ve kafein ile bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde,
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda,
- Psikolojik rahatsızlıklarda,
- Asetilsalisilik aside karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim (G6PD) eksikliğinde,
- Hasta parasetamol içeren diğer bir ilaç kullanıyorsa,
- Kronik parasetamol kullanımında,
- İlerlemiş pulmoner hastalığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.
- Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.
- Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda ilacın kullanılması gerektiğinde, yeniden değerlendirilmelidir: İlaç;

- Ağrı için alınırken: Erişkinlerde ağrı 10 gün içinde, çocuklarda 5 gün içinde geçmez ise, hastalık ağırlaşır ve/veya yeni belirtiler ortaya çıkarsa veya ağrılı bölge kızarıp şişerse,
- Ateş için alınırken: Ateş 3 günden fazla sürerse, hastalık ağırlaşır veya yeni belirtiler ortaya çıkarsa,
- Farenjit için alınırken: Ağrı 2 günde geçmez veya ateş, baş ağrısı, deri döküntüsü, bulantı ve kusma varsa.

GRİPİN laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Yardımcı madde olarak karmoizin (E122) ve tartrazin (E102) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Aşırı dozda parasetamol alınması karaciğer toksisitesine (Child-Pugh Klas C) neden olabilir. Yetişkinlerde tek bir alım için minimum toksik doz 7,5-10 gramdır; çocuklarda ise 150 mg/kg'dır.

Eğer risk faktörleri varsa bunların altındaki dozlar da hepatotoksik etki gösterebilir. Risk faktörleri şunlardır:

- Hepatik enzim (CYP2E1) indüktörleri kullanılıyorsa: Karbamazepin, fenitoin, barbituratlar, primidon, rifampin;

- Hepatotoksik ilaçlar kullanılıyorsa: Makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler;
- Glutasyon rezervlerinin azaldığı durumlar: Malnutrisyon, starvasyon, kaşeksi, HIV enfeksiyonu, kistik fibroz.

Laboratuvar testleri etkileşimleri

Parasetamol alanlarda:

- Kan şekeri: Glukoz oksidaz/peroksidaz metoduyla ölçüldüğünde olduğundan daha düşük gözükabilir. Hekzokinaz/glukoz-6-fosfat dehidrogenaz metoduyla ölçüldüğünde ise olduğunun aynı gözükür.
- Serumda ürik asit: Fosfotungstad metoduyla ölçüldüğünde olduğundan yüksek gözükür.
- Bentriomid testi sonuçları geçersizdir. Nedeni, hem parasetamol hem de bentriomid bir arilamin bileşiğine metabolize olarak bulunan p-aminobenzoik asit miktarını etkiler.
- Nitrosonaftol reaktifi ile yapılan idrarda kalitatif 6-hidroksiindol asetik asit (5 HİAA) testi yalancı pozitif sonuç verir. Kantitatif test ise etkilenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşimleri:

- Hepatik enzim indüktörleri (karbamazepin, fenitoin, barbituratlar, primidon, rifampisin) parasetamolün CYP 2E1 yoluyla metabolizmasını hızlandırarak klinik etkinliğini azaltır ve toksik ara ürün (NAPQİ) oluşumunu hızlandırır.
- Hepatotoksik ilaç (makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler) kullananlarda parasetamolün hepatotoksisite riski fazlalaşır.
- Kumarin ve indandion sınıfı antikoagülanlarla birlikte yüksek dozda parasetamol kullanılması antikoagülan etkiyi artırır. Bu durumda sık sık protrombin zamanı tayinleri yapılarak, gerekiyorsa antikoagülan dozu ayarlanmalıdır. Ancak parasetamol kısa süreli olarak normal dozda kullanılıyorsa ve kronik olarak günde 2 gramın altında kullanılıyorsa buna gerek yoktur.
- Salisilat ve parasetamolün birlikte uzun süre kullanılması analjezik nefropati riskini artırır. Bu şekilde kullanımlarda yüksek dozda (günde 1,35 gram veya kümülatif olarak yılda 1 kg) ve uzun süre (3 yıl veya daha uzun süre) kullanıldığında analjezik nefropati, renal papilla nekrozu, terminal böbrek yetmezliği ve böbrek veya mesane kanseri riski artar. Kombinasyonun dozu, içindeki salisilat veya parasetamolün bireysel dozlarını aşmamalıdır.

Olası kombinasyon dozları için;

- Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla (NSAİİ) parasetamolün uzun süre birlikte kullanılması advers renal etki riskini artırır. Böyle kombinasyonlar doktor denetiminde kullanılmalıdır.
- Diflunisal parasetamolün plazma konsantrasyonlarını %50 artırır ve hepatotoksisite riskinin fazlalaşmasına neden olur.
- Probenesid parasetamolle birlikte verildiğinde parasetamolün plazma klerensi azalır, yarı ömrü uzar. Parasetamolün glukuronid ve sülfat konjüгатlarının atılımı azalır.
- Kolestiramin, parasetamolün verilmesinden sonra bir saat içinde verilirse parasetamolün emilimini azaltır.
- Metoklopramid ve domperidon gibi gastrokinetik ilaçlar parasetamol emilimini hızlandırır.
- Simetidin ve oral kontraseptifler kafein metabolizmasını inhibe edebilir.

Besinlerle etkileşim:

- Düzenli olarak zararlı olabilecek miktarda alkollü içki kullananlarda, akut toksik dozda veya kronik yüksek dozda parasetamolün hepatotoksisite riski artar. Bu hastalar parasetamol yerine başka bir analjezik kullanılmalıdır.
- Parasetamol yüksek karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa emilimi yavaşlar. Ancak sistemik dolaşıma giren miktar değişmez.
- Vejetaryenlerde parasetamol emilimi yavaşlar ve azalır.

Biyolojik etkileşimler:

- Parasetamol ağrı ve ateş gibi aşı reaksiyonlarının tedavisi ve/veya önlenmesi amacı ile kullanıldığında aşuların immunostimulan etkisini azaltmaz. Ancak, DTaP (difteri-tetanoz toksoitleri–acellular pertussis) aşısının reaksiyonlarını önlemede etkisizdir.

Bitkisel ürünlerle etkileşim:

- Hibiscus'un (bamya çiçeği) parasetamolün plazma konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.
- Parasetamol hepatotoksik potansiyeli olan ekinazya (Echinacea augustifolia), kava (Piper methysticum) ve salisilat içeren söğüt (Salix alba) ve çayır güzeli (Spiraea ulmaria) gibi bitkisel ürünlerle birlikte alındığında hepatotoksisite riski artabilir.
- Parasetamol antitrombosit etkileri olan gingko (Gingko biloba), ginseng (Panax ginseng), sarmısak (Allium sativum), yaban mersini (Vaccinium myrtillis), kasımpatı (Chrysanthemum parthenium) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.
- Parasetamol kumarin içeren sarı papatya (Anthemis nobilis), atkestanesi (Aesculus hippocastaneum), çemen otu (Trigonella foenum graecum), kızıl yonca (Trifolium pratense) ve demirhindi (Tamarindus indicus) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.
- Meryem ana diken (Silybum marianum): Bu bitkiden hazırlanan silimarin kompleks flavonoidlerin bir karışımıdır. Deneysel olarak sıçanlarda karaciğer glutatyon düzeyini artırır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Parasetamol ve kafeinin eşzamanlı kullanımı, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime neden olmaktadır. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

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

GRİPİN gerekli olmadıkça doktora danışılmadan gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Parasetamol ve kafein, anne sütünde GRİPİN'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

GRİPİN emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite çalışmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı ile ilgili herhangi bir etki bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Parasetamol ve kafein ile ilişkili advers reaksiyonlar organ sistemlerine göre ve azalan sıklık sırasına göre aşağıda gösterilmektedir.

Sıklıklar; 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) şeklinde tanımlanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Hemolitik anemi, nötropeni, lökopeni, pansitopeni

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni, (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Sıklık bilinmiyor: Bronkospazm (asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde), anafilaktik şok, alerji testi pozitif [Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erupsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15,5'unda pozitifdir], immün trombositopeni*.

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens-Johnson sendromu (izole bildirimler)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuklama, parestezi

Seyrek: Uykusuzluk, sinirlilik, tremor

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Denge bozukluğu

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Aritmi

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Purpura

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, kabızlık, kusma

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde

Yaygın: ALT üst sınırın 1,5 katı

Renal ve üriner bozukluklar

Seyrek: Diürez

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yüz ödemi, periferik ödem

Çok seyrek: Ateş, asteni

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Yaygın: Post-ekstraksiyon (3. azı dışı) kanaması

Yaygın olmayan: Post-tonsillektomi kanaması

*İmmün 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 2.000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında yan etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir. Parasetamol ile nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların karşılaştırıldığı 2.100 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'lar ile karşılaştırıldığında yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür. Klinik laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün yan 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 1.000 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. Özel gruplarda ve durumlarda güvenilirlik içsel ve dışsal faktörler. Parasetamolün istenmeyen 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.

4.5). 6 yaşından küçük çocuklar, parasetamolün toksik etkilerine daha az duyarlıdır. Bunda glutatyon rezervlerinin ve detoksifikasyon hızının yüksek olmasının rolü olduğu ileri sürülmüştür.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Erişkinlerde 7,5-10 gramın üstünde (veya > 150 mg/kg) dozlarda parasetamol alındığında hepatotoksik belirtiler görülebilir. 350 mg/kg'ın üstündeki dozlar her zaman hepatotoksiktir.

Çocuklarda 150 mg/kg'ın üstündeki dozlar hepatotoksisite riski taşır.

Parasetamol hepatotoksisitesinin ilk belirtileri bulantı, kusma, anoreksi, diyare, mide krampları, solgunluk, terleme ve bitkinliktir. Bunlar ilk 24 saat içinde görülebileceği gibi 2-4 gün sonra da ortaya çıkabilir. Bu belirtilerle birlikte, karnın üst sağ bölgesinde şişlik ve hassasiyet belirir ve kanda ALT, AST ve bilirubin düzeyleri yükselmeye başlar, protrombin zamanı uzar. İlacın alınmasından 2-4 gün sonra karaciğer hasarı maksimuma ulaşır. Bu devrede karaciğer biyopsisi sentrolobuler nekroz gösterir. Plazmada ALT, AST, bilirubin, kreatinin, BUN yükselir. Kolesterol, glukoz, albümin düşer. Koagülasyon defektleri ve mide kanamaları olabilir.

Karaciğer yetmezliği belirtileri:

Hepatik ensefalopati, konfüzyon, ajitasyon, stupor, konvülsiyon, beyin ödemi ve koma şeklindedir. Metabolik asidoz ve kardiyak aritmiler görülebilir. Hepatotoksisite belirtilerinin yanısıra veya onlar olmadan akut renal yetmezlik ortaya çıkabilir.

Yüksek dozda parasetamol almış bir hastada alınan ilaç miktarı ve alındığı zaman belli değil ise plazmada parasetamol tayini yapılır. Ancak tayin sonuçları beklenmeden derhal asetilsistein tedavisine başlanmalıdır. İlacın alındığı zaman biliniyorsa tayinler 4 saat geçtikten sonra yapılmalıdır. Eğer plazmada parasetamol tayin imkanları yoksa ve alınan miktar 150 mg/kg'ın üstünde olarak tahmin ediliyorsa asetilsistein tedavisi tam olarak uygulanır.

Doz aşımının tedavisi için hasta kusturulur veya midesi yıkanır. Daha sonra aktif kömür verilir. Ancak bu asetilsistein solüsyonu verilmeden önce lavajla mide boşaltılmalıdır. Başlangıç dozu 140 mg/kg olup daha sonra 4 saatte bir 70 mg/kg dozda toplam 17 doz verilir. Her doz uygun içeceklerle %5'lik solüsyon halinde seyreltilir.

Plazmada parasetamol konsantrasyonları ilacın alınmasından sonra 4'ncü saatten itibaren tayin edilir. Daha önceki tayinler hepatotoksisite tahmini için yararlı değildir. Aşağıda gösterilenleri aşan konsantrasyonlar potansiyel hepatotoksisiteyi gösterir ve tüm asetilsistein kürünün tamamlanmasını gerektirir.

4 saat 150 µg / ml	6 saat 70 µg / ml	10 saat 50 µg / ml	15 saat 20 µg / ml	20 saat 8 µg / ml	24 saat 3,5 µg / ml
-----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------	------------------------

Eğer asetilsistein tedavisine 24 saat içinde başlanmamışsa veya parasetamol çok yüksek miktarlarda alınmışsa hemodiyaliz veya hemoperfüzyonla parasetamol kandan temizlenebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezik, antipiretikler
ATC kodu: N02BE51

Parasetamol, etkili bir analjezik ve antipiretik ilaçtır; önemli bir antiinflamatuvar aktivite göstermez. Analjezik ve antipiretik etkisi hemen hemen asetilsalisilik ile aynıdır.

Analjezik etkisini, santral sinir sisteminde ve periferde prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterir. Parasetamol ağrı eşiğini yükseltir, ağrı uyarısı oluşumunu azaltır ve transmisyonunu inhibe eder.

Parasetamol antipiretik etkisini, santral sinir sisteminde PGE2 oluşumunu inhibe ederek gösterir. PGE2 anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki termoregülasyon yapan nöronları etkiler ve ateşi yükseltir. Parasetamol PGE2 sentezini inhibe ederek bunu önler.

Parasetamolün gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler üzerinde önemli bir farmakodinamik aktivitesi bulunmamaktadır.

Kafein ise, farmakolojik etkisini siklik AMP akümülyasyonunu kolaylaştıran fosfodiesteraz enzimini inhibe edip sarkoplazmik retikulumun kalsiyum permeabilitesini arttırarak ve adenozin reseptörlerini bloke ederek gösterir. Kafein santral sinir sistemi stimülanıdır. Düşük konsantrasyonda kalp hızında azalma, yüksek konsantrasyonda taşikardi meydana getirir. Parasetamolün analjezik etkisini arttırır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Parasetamol ağız yoluyla alındığında, gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu tam ve hızlıdır. Açlık durumunda mutlak biyoyararlılığı %62-%69 kadardır. Biyoyararlanımdaki bu düşüş nedeni verilen bir oral dozun yaklaşık %20 sinin ilk geçiş metabolizmasına uğramasıdır. Doruk plazma konsantrasyonlarına 0,5-2 saatte ulaşır. 650 mg'a kadar oral dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonları 5-20 µg/ml'dir (33,1-132,4 mMol/L). Maksimum etkisi 1-3 saatte ortaya çıkar ve 3-4 saat sürer. Parasetamol yüksek miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alındığında emilimi yavaşlar; ancak emilen miktar değişmez. Vejetaryenlerde parasetamol emilimi azalır ve yavaşlar.

Kafeinin ise % 99'u oral olarak absorbe edilir.

Dağılım:

Parasetamol vücut doku ve sıvılarına uniform biçimde dağılır. Anne sütüne geçer. Annenin 650 mg'lık tek bir doz almasından 1-2 saat sonraki süte konsantrasyonları 10-15 µg/ml'dir (66,2-99,3 mMol/L). Ortalama süt/plazma konsantrasyonları oranı ise 1,24 tür. Sütteki yarı ömrü 1,33-3,5 saattir. Parasetamol süt proteinlerine %85 oranında bağlanır. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı değişiklik gösterir. Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine %20-25 oranında, yüksek ve toksik dozlardan sonra ise %20-50 arasında bağlanır. Eritrositlere bağlanma oranı %10-20'dir. Parasetamolün sanal dağılım hacmi 0,69-1,36 L/kg'dır (ortalama 0,9 L/kg).

Kafeinin %15-17'si proteine bağlanır. Hızla kan beyin bariyerine ve plasentaya geçer.

Biyotransformasyon:

Verilen bir dozun %90-95'i önce karaciğerde değişime uğradıktan sonra 24 saat içinde idrarla atılır. Değişmemiş parasetamol ise idrarla çok az miktarda atılır. Hepatik biyotransformasyonlar glukuronik asit (%60), sülfat (%35) ve sistein ile (%3) konjügasyon şeklindedir. Az miktarda hidrosilasyon ve asetilasyon ürünü metabolitler de gösterilmiştir. Parasetamolün az bir miktarı karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 karma fonksiyonlu oksidaz enzimleri (başlıca CYP2E1, daha az oranda CYP1A2 ve CYP3A4) tarafından N-hidroksilasyonla Nasetil–para benzokinonimin'e (NAPQİ) dönüşür. Bu metabolit çok reaktif olup normalde glutatyon sentaz enzimi aracılığı ile glutayonla birleşir ve bu kompleks sistein ve merkapturik asit konjugatları şeklinde idrarla atılır. Ancak parasetamol yüksek miktarda alınırsa bu mekanizma satüre olur ve metabolit karaciğer proteinlerinin sülfidril grupları ile reaksiyona girerek hepatik nekroza neden olur. Prematürelde, yeni doğanlarda, 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjügasyonu başlıca metabolik yoldur. Erişkinlerde ve adölesanlarda glukuronidasyon ön plandadır.

Kafein karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

Parasetamolün yarı ömrü 1-4 saattir (ortalama 2,7 saat). Böbrek yetmezliğinde bu oran değişmez. Akut doz aşımında, karaciğer hastalığında, yeni doğanda, yaşlılarda bu süre uzayabilir; çocuk popülasyonda ise daha kısadır. Vücuttan atılımı metabolitler şeklinde ve böbrek yoluyla olur. Verilen dozun çok azı değişmemiş molekül olarak idrarla atılır. Parasetamolün renal klerensi 5 ml/dak'dır. Parasetamol diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilir. Hemodiyalizle 120 ml/dak, hemoperfüzyonla 200 ml/dak, peritoneal diyalizle <10 ml/dak kan parasetamolden temizlenebilir.

Kafeinin % 0,5-3,5'i değişikliğe uğramadan idrarla atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

Parasetamolün eliminasyon yarı ömrü çocuklarda daha kısadır, yeni doğanlarda ise daha uzundur. Prematürelde, yeni doğanlarda ve 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjügasyonu başlıca metabolik yoldur. 3-9 yaş arası çocuklarda idrarda oksidatif metabolizma ürünlerine (NAPQİ) rastlanmaz.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda parasetamolün emilim ve dağılım hacmi değişmez; yarı ömrü ve klerensi azalabilir. Ancak, bu değişimler doz ayarlamasını gerektirecek oranda değildir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde parasetamolün emilimi normal olup terminal yarı ömrü ise uzundur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda parasetamolün glukuronid ve sülfat konjügatlarının plazma konsantrasyonları artar ve plazma yarı ömürleri uzar (glukuronid için 30,6 saat, sülfat için 21,8 saat, normalde 3 saat). Diyaliz hastalarında bu metabolitlerin konsantrasyonları daha da yüksektir. Sistein ve merkapturik konjugatlarının konsantrasyonları ise son derece düşüktür. Parasetamol metabolitlerinin idrardaki oranları orta derecede böbrek yetmezliği olanlarla sağlıklı kimselerde aynıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalıklarında parasetamolün yarı ömrü sağlıklı bireylerdekine göre daha uzundur. Alkole bağlı olmayan kronik selim karaciğer hastalığında parasetamolün biyoyararlanımı değişmez. Ayrıca terapötik dozlarda verilen parasetamol hastalığın klinik belirtilerini ve laboratuvar

parametrelerini ağırlaştırmaz. Parasetamol aktif karaciğer hastalığında, karaciğer yetmezliğinde ve kronik alkolizmde kontrendikedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deney hayvanlarında yapılan kronik toksisite çalışmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda gebelik üzerindeki etkisinin incelenmesi için kontrollü çalışma yapılmamıştır.

Kronik olarak her gün alınan parasetamolün böbrek fonksiyonlarını bozduğu ve analjezik nefropatiye yol açtığı gösterilmiştir. Parasetamol mutar terapötik dozlar aşıldığında hepatotoksik etki gösterir. Bu etkiyi gösteren ve karaciğerde oluşan bir ara metabolit (N-asetil-benzokinonimin) normalde glutatyon'daki sülfidril grupları tarafından nötralize edilir. Yüksek dozlarda bu sistemin satüre olması sonucu karaciğer proteinlerindeki sülfidril grupları reaksiyona girmeye başlar ve karaciğer nekrozu meydana gelir.

Farelerde akut toksisite testlerinde bulunan LD50 değeri 610 mg/kg'dır. Kedilerde günde 25 mg/kg ve daha sonra 50 mg/kg dozunda 22 hafta süre ile verildiğinde ağır karaciğer nekrozuna neden olmuştur. Sıçanlar ilacın toksik etkisine daha az duyarlıdır. Bu tür için bildirilen LD50 1000 mg/kg olup bu dozlarda dahi karaciğer nekrozu görülmemiştir. Ayrıca aynı türler içinde de farklı LD50 değerleri bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Magnezyum Stearat
Talk
Laktoz
Jelatin
Titanyum dioksit (E171)
Karmoizin (E122)
Tartrazine (E102)
Eritrosin (E127)
Patent mavi (E131)

6.2 Geçimsizlikler

Bakınız 4.5.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Karton kutu içinde, blister ambalajda 4 ve 8 kapsül

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Gripin İlaç A.Ş.

Büyükdere Cad. No: 126 Özsezen İş Merkezi C Blok Kat:11

Zincirlikuyu-İstanbul

Tel: 0 212 356 19 99

Faks: 0 212 356 20 03

8. RUHSAT NUMARASI

231/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15/04/2011

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ -