# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXCEDRİN Film Tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir film tablet 250 mg parasetamol, 250 mg asetil salisilik asit ve 65 mg kafein içerir.

**Yardımcı maddeler:**

FD&C mavi, titanyum dioksit

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, oblong şekilli, bir yüzünde "E" baskılı tek tabakalı tabletler

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- 16 yaş üstü adolesanlar ve yetişkinlerde; hafif ve orta dereceli akut ağrılarda ve ateşli durumlarda,
- Hafif ila orta şiddetteki migren baş ağrısının geçici olarak giderilmesinde endikedir.

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:**

*Yetişkinler ve 16 yaşın üzerindeki kişilerde*

Günde 1-2 tabletten 6 tablete kadar kullanılabilir.

*Migrende kullanım*

Doktor tarafından farklı bir kullanım önerilmediği takdirde semptomlar başladığında 2 tablet alınabilir. Gerektiğinde 4-6 saat arayla 2 tablet daha alınabilir.

EXCEDRIN migrende 3 güne kadar episodik kullanıma uygundur.

Excedrin günde 6 tabletten fazla kullanılmamalıdır. Daha fazla ya da uzun kullanımlar için doktora danışılmalıdır.

**Uygulama şekli:**

Oral yoldan kullanılır. Her dozun tam dolu bir bardak su ile alınması önerilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

EXCEDRİN farmakokinetiği karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte asetil salisilik asit ve parasetamol etki mekanizması nedeniyle böbrek ya da karaciğer yetmezliğini artırabilir. Bu nedenle EXCEDRIN şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır ve hafif ve orta dereceli böbrek ve karaciğer hastalarında dikkatli olunmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

EXCEDRİN, 16 yaşın altındaki çocuklarda doktora danışılmadan kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**

EXCEDRIN, genel tıbbi yaklaşımlara göre, yaşlılarda özellikle düşük ağırlıklı yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

EXCEDRİN,

- Parasetamol, asetil salisilik asit veya kafeine veya içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde,
- Asetil salisilik asit ya da diklofenak ya da ibuprofen gibi diğer bir nonsteroidal antiinflamatuvar verildikten sonra astım, ürtiker ya da akut rinit gelişmiş olan hastalarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Şiddetli kalp yetmezliği
- Aktif gastrik ya da intestinal ülser, gastrointestinal kanama ya da perforasyon ve peptik ülser öyküsü olan hastalarda
- Hemofili ya da diğer hemorajik bozukluklar
- Haftada 15 mg ya da üzeri dozlarda metotreksat tedavisi (Bkz. Bölüm 4.5)
- Gebelik (üçüncü trimester) ve laktasyonda kontrendikedir.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**Aşağıdaki durumlarda EXCEDRİN kullanmadan önce doktora danışılmalıdır:**

- Astım, alerjik rinit, nazal polipler

- Ülser
- Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği
- Kanama sorunları (hemofili gibi)
- Mide yanması, mide sıkıntısı, mide ağrısı gibi inatçı veya tekrarlayan mide problemleri
- Gilbert sendromu
- Gutu olan hastalarda
- Hipertiroidizmi olan hastalarda
- Özel gözlem gerektiren herhangi bir ciddi hastalık
- Cerrahi prosedürlerden önce.

**Hastada aşağıdaki durumlar görülüyorsa:**

- Daha önce bir doktor tarafından tanısı konulmamış migren
- Hastanın normal migren ağrısından daha farklı bir baş ağrısı
- Ateş veya boyun sertliği
- Baş yaralanması, güç harcama, öksürme veya eğilmenin ardından başlayan ya da bunların neden olduğu baş ağrıları
- 50 yaşından sonra ilk baş ağrısı
- Günlük baş ağrıları
- Yatak istirahatı gerektirecek kadar şiddetli bir migren
- Ağrı kesici/ateş düşürücülerin neden olduğu sorunlar veya ciddi yan etkiler
- Migren baş ağrısına eşlik eden kusma

**Hasta aşağıdaki ilaçlardan birini kullanıyorsa:**

- Antikoagülanlar veya diyabet, gut veya artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar
- Parasetamol, asetilsalisilik asit içeren başka bir ilaç/ürün ya da herhangi bir ağrı kesici/ateş düşürücü ilaç

**Diğer uyarılar**

- Hastalar önerilen dozu aşmamaları konusunda uyarılmalıdırlar. EXCEDRİN doktor tavsiyesi olmaksızın ağrı için 10 gün, ateş için 3 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.
- Parasetamol içeren ürünler anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.
- Parasetamol, akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

- Parasetamol, erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Parasetamol içeren EXCEDRİN, alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- 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 ile 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.
- Semptomlar devam eder veya kötüleşirse ya da yeni semptomlar ortaya çıkarsa hastalar doktora danışmaları konusunda uyarılmalıdırlar.
- Asetilsalisilik asit ürtiker, yüzde şişme, astım (hırıltı) ya da şok dahil şiddetli alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Çocuklara verildiğinde, asetilsalisilik asit ve Reye sendromu arasında olası bir ilişki vardır. Reye sendromu beyin ve karaciğeri etkileyen ve öldürücü olabilen, çok seyrek görülen bir hastalıktır. Bu nedenle suçiçeği veya grip benzeri belirtiler gösteren çocuklar bu ürünü kullanmamalıdırlar. Bu ürünü kullanırken bulantı ve kusma ile birlikte davranış değişiklikleri gelişirse hasta doktora başvurmalıdır; çünkü bu belirtiler seyrek görülen ama ciddi bir hastalık olan Reye sendromunun erken belirtileri olabilir.

**Alkol uyarısı:** Parasetamol ve asetilsalisilik asit kombinasyonu, alkol ile birlikte kullanıldığında karaciğer hasarı ve mide kanamasına neden olabileceğinden EXCEDRIN kullanılırken alkollü içeceklerden kaçınılmalıdır. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 g' ı aşmaması gereklidir. Bu nedenle günde 3 bardak veya daha fazla alkollü içecek tüketen hastalar, EXCEDRIN kullanmadan önce doktora danışmalıdırlar.

**Kafein uyarısı:** Önerilen EXCEDRIN dozu yaklaşık bir fincan kahvenin içerdiği miktarda kafein içermektedir. Aşırı dozda kafein sinirlilik, aşırı hassasiyet, uykusuzluk ve nadiren hızlı kalp atışına neden olabileceği için, tedavi sırasında kafein içeren diğer ilaçların, yiyeceklerin ve içeceklerin kullanımı azaltılmalıdır.

Ayrıca *"4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri"* bölümlerine bakınız.

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

Her bir bileşenin neden olabileceği ilaç ve madde etkileşimleri iyi bilinmektedir. Kombine kullanımda bu etkileşimlerin değişeceğine dair bir bulgu yoktur. Asetilsalisilik asit ve parasetamol arasında güvenlilik ile ilgili bir etkileşim yoktur.

Asetilsalisilik asit

| Asetilsalisilik asit ile kombinasyon | Olası sonuç |
|---|---|
| Diğer non-steroidal antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar | Gastrointestinal ülser ve hemoraji riskini sinerjik etkilere bağlı olarak arttırır. Eğer birlikte kullanılması gerekli ise, uygun olduğunda, NSAİ ilaçlara bağlı gastrointestinal hasar için profilaktik olarak mide koruyucu kullanılması düşünülebilir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez. |
| Kortikosteroidler | Gastrointestinal ülser ve hemoraji riskini sinerjik etkilere bağlı olarak arttırır. Bu nedenle asetilsalisilik asit ve kortikosteroidleri alan, özellikle yaşlı hastalar için mide koruyucu kullanımı önerilebilir. Bu nedenle bu ilaçların birlikte kullanımı önerilmez. |
| Antikoagülanlar (ör. kumarin türevleri) | Asetilsalisilik asit antikoagülan etkiyi arttırabilir. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez. |
| Trombolitikler | Kanama riskini arttırır. Özellikle, asetilsalisilik asit ile tedavi gören akut inme hastalarında alteplaz tedavisinden sonra ilk 24 saat içinde kullanılmamalıdır. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez. |
| Heparin | Kanama riskini arttırır. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez. |
| Trombosit agregasyon inhibitörleri (tiklodipin, clopidogrel, silositazol) | Kanama riskini arttırır. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez. |
| Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) | Asetilsalisilik asit ile birlikte kullanıldığında koagülasyon ya da trombosit fonksiyonlarına etki ederek genel olarak kanama ve özellikle gastrointestinal kanama görülmesini arttırır. Bu nedenle, birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. |
| Fenitoin | Asetilsalisilik asit fenitoin serum düzeylerini arttırır. Serum fenitoin düzeyleri izlenmelidir. |
| Valproat | Asetilsalisilik asit valproat metabolizmasını inhibe eder ve böylece toksisitesini arttırabilir. Valproat düzeyleri izlenmelidir. |
| Aldosteron antagonistleri (spironolakton, kanrenoat) | Üriner sodyum atılımını inhibe ettiği için asetilsalisilik asit bu ilaçların aktivitesini azaltabilir. Kan basıncı izlenmelidir. |
| Kıvrım diüretikleri (ör. furosemid) | Asetilsalisilik asit yarışma ve üriner prostaglandinlerin inhibisyonlarına bağlı olarak kıvrım diüretiklerin aktivitesini azaltabilir. NSAI ilaçlar, özellikle dehidrate hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Eğer bir diüretik asetilsalisilik asit ile eş zamanlı uygulanırsa, hastanın yeterli hidrasyonu sağlandığından emin olunmalı , böbrek |

| | |
|---|---|
| | fonksiyonlarının bununla birlikte kan basıncının izlenmesi, gereklidir. |
| Antihipertansifler (ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri) | Asetilsalisilik asit yarışma ve üriner prostaglandinlerin inhibisyonlarına bağlı olarak bu ilaçların aktivitesini azaltabilir. Bu kombinasyon, yaşlı ya da dehidrate hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Tedavinin başlangıcında kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi ve hastanın düzenli olarak hidrate olması önerilir. Verapamil ile birlikte kullanılması durumunda kanama zamanı da izlenmelidir. |
| Ürikozürikler (ör.probenesid, sülfinpirazon) | Asetilsalisilik asit tubuler resorpsiyonun inhibisyonuna bağlı olarak bu ilaçların aktivitesini azaltabilir. Ürikozürikler asetilsalisilik asit düzeylerinin artmasına yol açabilir. |
| Metotreksat ≤ 15 mg/hafta | Diğer tüm NSAİ ilaçlar gibi asetilsalisilik asit de metotreksatın tubuler sekresyonunu azaltarak plazma konsantrasyonlarını ve toksisitesini arttırır. Bu nedenle yüksek dozlarda metotreksat tedavisi gören kişilerde NSAİ'larla tedavi önerilmemektedir. Metotreksat ve NSAİ ilaçların etkileşim riski nedeniyle düşük dozda metotreksat tedavisi gören, özellikle böbrek fonksiyonları değişmiş hastalarda da durum değerlendirilmelidir. Eğer kombine tedavi gerekli ise, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları özellikle tedavinin ilk günlerinde izlenmelidir. |
| Sülfonilüreler ve insülin | Asetilsalisilik asit, bu ilaçların hipoglisemik etkilerini arttırır. Bu nedenle yüksek dozda salisilat kullanılması durumunda antidiyabetik ilaçların dozları azaltılabilir. Kan glukoz artışlarının kontrol edilmesi önerilir. |
| Alkol | Gastrointestinal kanama riskini arttıracağından bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. |

Parasetamol

| Parasetamol ile kombinasyon | Olası sonuçlar |
|---|---|
| Karaciğer enzimi indükleyiciler ya da potansiyel hepatotoksik hammaddeler (ör. Alkol, rifampisin, izoniyazit, hipnotikler ve fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin dahil antiepilektikler) | Parasetamolün artan toksisitesi nedeniyle zararsız dozlarda bile karaciğer hasarına yol açabilir. Bu nedenle karaciğer fonksiyonları izlenmelidir.<br>Birlikte kullanımları önerilmez. |
| Kloramfenikol | Parasetamol, kloramfenikolün plazma konsantrasyonlarını yükseltme riskini arttırabilir. |
| Zidovudine | Parasetamol nötropeni gelişme eğilimini arttırabilir. Kan tablosu izlenmelidir. Doktor kontrolü haricinde birlikte kullanılması önerilmez. |
| Probenesid | Parasetamol klerensini azaltır, böylece bu ajanlarla kullanıldığında parasetamol dozları azaltılmalıdır. Birlikte kullanımı önerilmez. |
| Oral antikoagülanlar | Parasetamolün bir haftadan fazla tekrarlanan kullanımı antikoagülan etkisini arttırır. Parasetamolün sporadik dozlarının anlamlı bir etkisi yoktur. |

| | |
|---|---|
| Propantelin ya da diğer mide boşalmasını yavaşlatan ajanlar | Bu ajanlar parasetamol absorbsiyonunun geciktirir; hızlı ağrı azalması gecikebilir ya da azalabilir. |
| Metoklopramid ya da diğer gastrik boşalmayı hızlandıran ajanlar | Bu aktif madde parasetamol absorbsiyonunu hızlandırarak analjezi etkinliğini arttırır ve analjezinin süresini azaltır. |
| Kolestiramin | Parasetamol absorbsiyonunu azaltır. Bu nedenle maksimum analjezik etkiye ulaşmak için parasetamol 1 saat içinde verilmemelidir. |

Kafein

| Kafein ile kombinasyon | Olası sonuçlar |
|---|---|
| Hipnotik ajanlar (ör.benzodiyazepinler, barbituratlar, antihistaminikler) | Birlikte kullanımı hipnotik etkiyi azaltabilir ya da barbitüratların antikonvulsif etkilerinin antagonize edebilir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez. Eğer gerekiyorsa, kombinasyonun sabah kullanılması olasılıkla daha faydalı olabilir. |
| Lityum | Kafeinin lityumun renal klerensini arttırması nedeniyle kafeinin kesilmesiyle, serum lityum düzeyleri artar. Bu nedenle kafein kesildiğinde, lityum dozunun azaltılması gerekebilir. Birlikte kullanımları önerilmez. |
| Disülfiram | Disülfiram ile tedavi gören alkolik hastalar, kafeine bağlı kardiyovasküler ve serebral eksitasyon nedeniyle alkol yoksunluk sendromunun kötüleşmesi riskinden kaçınmak için kafein kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar. |
| Efedrin tipi maddeler | Kombinasyonu bağımlılık potansiyelinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez. |
| Sempatomimetikler ya da levotiroksin | Kombinasyonu sinerjik etkiye bağlı olarak taşikardik etkiyi yükseltebilir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez. |
| Teofilin | Teofilinin atılımını azalttığı için birlikte kullanılması önerilmez. |
| Kinolon tipi antibakteriyeller (siprofloksasin, enoksasin ve pipemidik asit), terbinafin, simetidin, fluvoksamin ve oral kontraseptifler | Hepatik sitokrom p-450 yolağının inhibisyonuna bağlı olarak artan kafein yarılanma ömrü nedeniyle karaciğer rahatsızlığı, kardiyak aritmileri ya da latent epilepsisi olan hastalar kafein alımından kaçınmalıdırlar. |
| Nikotin, fenitoin ve fenilpropanolamin | Bu ilaçlar kafeinin eliminasyon yarı-ömrünü azaltır. |
| Klozapin | Olasılıkla hem farmakokinetik hem de farmakodinamik mekanizmalarla kafein, klozapin serum düzeylerini arttırır. Klozapin serum düzeyleri izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez. |

**4.6 Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

**Gebelik dönemi**

EXCEDRIN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

EXCEDRIN'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Uterusta asetilsalisilik asite maruz kalma, kalıcı pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir.

Asetilsalisilik asitin, doktor tarafından yönlendirilmediği sürece, gebeliğin son 3 ayında kullanılmaması özellikle önemlidir. Doğmamış çocukta ya da doğum sırasında sorunlar oluşmasına neden olabilir. Gebeliğin son üç ayı boyunca çok fazla asetilsalisilik asit kullanılması, gebeliğin süresini uzatabilir, doğumu geciktirebilir veya doğum sırasında başka sorunlara neden olabilir. Gebeliğin ileri dönemlerinde düzenli olarak asetilsalisilik asit kullanılması fetüs veya yenidoğanın kalp veya kan akışı üzerinde istenmeyen etkiler oluşmasına neden olabilir. Anneleri gebelik sırasında asetilsalisilik asit kullanmış yenidoğanlarda, hemorajik bozukluklar ve gebe kadınlarda salisilata bağlı hemorajik komplikasyonlar bildirilmiştir.

Gebeliğin son üç ayı süresince tüm prostaglandin inhibitörleri ile aşağıdaki etkiler görülebilir:

- *Fetus üzerinde*
  - Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun zamanından önce kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
  - Renal disfonksiyon, oligo-hidroamniyoz ile renal yetmezlik gelişebilir

*Anne ve yenidoğanda:*

- Gebeliğin sonunda, kanama zamanında olası uzama, düşük dozlarda bile görülecek antiagregan etki
- Uterus kasılmalarının inhibisyonuna bağlı olarak doğum eyleminde gecikme ya da uzama

Sonuç olarak asetilsalisilik asit gebeliğin son üç ayında kontrendikedir.

Kafeinin fetüs ve fetüs ölümü üzerine etkileri ile ilgili veriler çelişkili olduğundan gebe kadınların kafein alımını mümkün olduğu kadar sınırlandırmaları önerilmektedir.

**Laktasyon dönemi**

Salisilat, parasetamol ve kafein anne sütüne geçer. Anne sütüne geçen kafein yenidoğan tarafından yavaş atıldığından huzursuzluk ve uyku düzensizliğine neden olabilir. Asetilsalisilik nedeniyle yeni doğanda platalet fonksiyonları üzerine advers etki (hafif kanama) potansiyeli olabilir. Asetil salisilik asit kullanımı ile Reye sendromu gelişmesi riski vardır.

EXCEDRIN'in emzirme döneminde kullanılması önerilmemektedir.

**Üreme yeteneği (Fertilite)**

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların ovülasyon üzerindeki bir etkiyle dişi fertilitesinde bozulmaya neden olabileceğine yönelik veriler bulunmaktadır. Bu durum tedavinin sonlandırılmasıyla geri dönüşebilir niteliktedir.

*Parasetamol*: Epidemiyolojik çalışmalar normal terapötik şartlar altında parasetamolün gebelikte kullanılabileceğini göstermektedir. Buna rağmen yalnızca bir yarar-risk değerlendirmesi yapıldığında kullanılabilir.

*Kafein*: Kafeinin mevcut verilere dayanılarak fetus üzerine potansiyel riski nedeniyle gebe kadınlara kafein alımlarını minimumda tutmaları önerilir.

**4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

EXCEDRIN'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Eğer hastalarda sersemlik ya da uyuşukluk gibi istenmeyen etkiler görülürse, araç ve makine kullanma gibi tehlike potansiyeli olan işlerden uzak durmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

**4.8 İstenmeyen etkiler**

Excedrin kullanımı ile karşılaşılan advers reaksiyonların çoğu açıkca doza bağımlı olup ,bir kişiden diğerine değişiklik göstermektedir. Excedrin ile tedavi edilen 4809 kişiyi kapsayan 16 tek doz klinik çalışmada aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

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

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Seyrek: Farenjit

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: İştahta azalma

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Sinirlilik

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Seyrek: Anksiyete, öforik ruh hali, gerginlik

Bilinmiyor: Huzursuzluk

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Tremor, parestezi, baş ağrısı

Seyrek: Disgezi, dikkat bozukluğu, amnezi, koordinasyon bozukluğu, hiperestezi, sinüs baş ağrısı

Bilinmiyor: Migren, uykululuk hali

**Göz hastalıkları**

Seyrek: Göz ağrısı, görüş bozukluğu

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

**Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aritmi

Bilinmiyor: Palpitasyon

**Vasküler hastalıkları**

Seyrek: Al basması (flushing), periferal vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: Epitaksi, hipoventilasyon, burun akıntısı

Bilinmiyor: Dispne, astım

**Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Mide bulantısı, karında rahatsızlık,

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, diyare, kusma

Seyrek: Geğirme, gaza bağlı şişkinlik, disfaji, oral parestezi, tükrük artışı

Bilinmiyor: Üst karın ağrısı, dispepsi, karın ağrısı, GI hemoraj (üst GI hemoraj, gastrik hemoraj, gastrik ülser hemorajı, duodenal ülser hemorajı, rektal hemoraj dahil), GI ülser (gastrik ülser, duodenal ülser, kalın barsak ülseri, peptik ülser dahil)

**Hepato-bilier hastalıkları**

Bilinmiyor: Hepatik yetmezlik

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Hiperhidroz, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)

Bilinmiyor: Eritem, döküntü (rash), anjiyoödem, multiform eritem

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

Seyrek: Kas-iskelette sertlik, boyun ağrısı, sırt ağrısı, kas spazmları

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın olmayan: Yorgunluk, gerginlik

Seyrek: Asteni, göğüs rahatsızlığı

Bilinmiyor: Malazi, anormal hissetme

**Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Kalp atış hızı artışı

**Pazarlama sonrası gözlemler**

Pazarlama sonrası spontan raporlardan elde edilen advers olaylar >16 yıl periyodundaki bir süre boyunca toplanmıştır. Bu data spontan raporlama sisteminden elde edildiğinden pazarlama sonrasında raporlanan bu advers olayların sıklığı bilinmemektedir.

Tablo: Pazarlama sonrası spontan raporlardan advers olaylar

| **Sistem Organ Sınıfı** | **Tercih edilen terminoloji** |
|---|---|
| **Bağışıklık sistemi hastalıkları** | Aşırı duyarlılık |
| **Psikiyatrik hastalıklar** | Huzursuzluk |
| **Sinir sistemi hastalıkları** | Migren, uykululuk hali |
| **Deri ve deri altı doku hastalıkları** | Eritem, döküntü (rash), anjiyoödem, multiform eritem |
| **Kardiyak hastalıkları** | Palpitasyon |
| **Vasküler hastalıkları** | Hipotansiyon |
| **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları** | Dispne, astım |
| **Gastrointestinal hastalıkları** | Üst karın ağrısı, dispepsi, karın ağrısı, GI hemoraj (üst GI hemoraj, gastrik hemoraj, gastrik ülser hemorajı, duodenal ülser hemorajı, rektal hemoraj dahil), GI ülser (gastrik ülser, duodenal ülser, kalın barsak ülseri, peptik ülser dahil) |
| **Hepato-bilier hastalıkları** | Hepatik yetmezlik |
| **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları** | Malazi, anormal hissetme |

Kombinasyon ürününün belirlendiği gibi kullanıldığında, her bir hammaddeye göre advers olayın derecesi ve tipinin arttığı ya da spektrumun genişlediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

4-8 gün sonrasında asetil salisilik asit alımı kanama riskinin artmasına neden olabilir. Çok nadir olarak tedavi edilmemiş hipertansiyon ve/veya eş zamanlı antikoagülan tedavisi gören hastalarda

şiddetli kanama (ör. intraserebral kanama) raporlanmıştır. Bu vakalar için hayatı tehdit edici olabilir.

**4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Asetil salisilik asit:

Semptomlar: Sersemlik, kulak çınlaması, ağır işitme, terleme, bulantı ve kusma, baş ağrısı ve konfüzyon gibi hafif salisilat intoksikasyonu. Bu semptomlar 150-300 mikrogram/ml plazma konsantrasyonlarında görülebilir. Dozun azaltılması ya da tedavinin sonlandırılmasıyla kontrol altına alınabilir.

Daha ciddi intoksikasyon 300 mikrogram/ml'ni üzerinde ortaya çıkabilir. Bu semptomlar, hiperventilasyon, ateş, rahatsızlık, ketoz, respiratuar alkaloz ve metabolik asidozu kapsayan şiddetli doz aşımı semptomlarıdır.

Şiddetli doz aşımı tedavisi:

Hasta hemen hastaneye ve zehir kontrol merkezine götürülmelidir.

Hastanın son bir saat içinde 120 mg/kg'dan fazla salisilat almış olma şüphesi varsa, tekrarlayan dozlarda aktif kömür oral olarak verilmelidir. Bu hastalarda salisilat plazma konsantrasyonu ölçülmelidir; ancak zehirlenmenin ciddiyeti için tek başına yeterli değildir. Klinik ve biyokimyasal belirtiler de hesaplanmalıdır.

Plazma konsantrasyonunun 500 mikrogram/ml'yi (5 yaşın altındaki çocuklar için 350 mikrogram/ml) aştığı durumda salisilatın plazmadan uzaklaştırılması için intravenöz sodyum bikarbonat uygulaması etkilidir.

Plazma salisilat konsantrasyonunun 700 mikrogram/ml'nin üzerinde, çocuk ve yaşlılarda daha düşük konsantrasyonlarda, olması durumunda şiddetli metabolik asidoz varsa hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon metotları seçilebilir.

Parasetamol:

Semptomlar: Önerilen dozun üzerinde EXCEDRIN alınması ağır karaciğer hasarı dahil ciddi sağlık problemlerine neden olabilir.

Parasetamolü 10 g'dan fazla alan yetişkinlerde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı siroz 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 yarı ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. $^{14}C$-aminopiridinden sonra $^{14}CO_2$ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu, plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarı ömür, veya

konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasında daha iyi ilişki kurar. Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tubuler 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 toksisitesi ile birlikte renal tubuler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ek olarak, parasatemolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün görülmeyebilir.

Tedavi: Doz aşımı durumunda, hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. 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 konjuge edilmişse metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle hepatotoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda, veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirebilir.

Kafein:

Anksiyete, gerginlik, rahatsızlık, uykusuzluk, heyecan, kas seğirmesi, konfüzyon, konvülsiyon temel belirtilerdir. Yüksek kafein alımında hiperglisemi de görülebilir. Kardiyak semptomlar taşikardi ve kardiyak aritmileri kapsamaktadır. Semptomlar kafein alımının azaltılması ya da durdurulmasıyla kontrol altına alınır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer analjezikler ve antipiretikler

ATC kodu: N02B A51

Etki mekanizması:

Parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafeinden oluşan kombinasyonda parasetamol hem analjezik hem antipiretik etki sağlarken, asetilsalisilik asit prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olarak analjezik ve antiinflamatuar etki sağlar. Kafeinin hem parasetamol hem de asetilsalisilik asit üzerinde adjuvan etkisi vardır.

Dört çift kör, plasebo kontrollü gerilim tipi baş ağrısı çalışmasında ve bir plasebo kontrollü postoperatif diş ağrısı çalışmasında erken etki başlangıcı araştırılmıştır. EXCEDRİN için etki başlangıcı gerilim tipi baş ağrısı çalışmasında (133-01-99) 15 dakika gibi kısa bir sürede başlamıştır. Diş ağrısı çalışmasında (HDP-D102), EXCEDRİN için herhangi bir iyileşmeye kadar geçen süre 13.8 dakika olup bu değer plasebo için 60 dk'dan daha uzun olmuştur. Beş etki başlangıcı çalışmasında da (133-01-99, HDP-D102, HDP-H100, HDP-H200, HDP-H201), EXCEDRİN tedavisi uygulanan deneklerdeki PAR skoru, dozlama sonrası 30. dakikada plasebo uygulanan deneklerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

**Asetilsalisilik asit**

Oral uygulamayı takiben genellikle hızla ve tamamen emilir.

Daha çok gastrointestinal kanal, karaciğer ve kanda hidrolize edilerek salisilata dönüştürülür. Salisilat ise başlıca karaciğerde metabolize edilir.

**Parasetamol**

Emilim: Parasetamol gastrointestinal sistemden kolayca emilir ve plazma pik konsantrasyonlarına uygulamadan 30 dakika ila 2 saat sonra ulaşılır.

Dağılım: Normal terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine bağlanma oranı önemsizdir ancak konsantrasyonlarla birlikte yükselmektedir.

Biyotransformasyon ve eliminasyon: Karaciğerde metabolize edilir ve glukuronid ve sülfat konjugatları olarak büyük ölçüde idrar ile atılır. %5'inden daha düşük bir bölümü değişmemiş ilaç olarak atılır. Eliminasyon yarı ömrü 1-4 saat arasında değişir.

Parasetamolün doz aşımını takiben, karma fonksiyonlu oksidazlar ile karaciğerde çok düşük miktarlarda üretilen ve karaciğer glutatyonu ile konjugasyon yoluyla detoksifiye edilen bir minor hidroksile metabolit birikebilir ve karaciğer hasarına neden olabilir.

**Kafein**

Emilim:

Kafein oral uygulamayı takiben tamamen ve hızla emilir. Açlık koşullarında pik plazma konsantrasyonlarına dozdan 5–90 dakika sonra ulaşılır.

Dağılım:

Kafein tüm vücut sıvılarına dağılır. Kafeinin ortalama plazma proteinlerine bağlanma oranı %35'dir.

Biyotransformasyon:

Presistemik metabolizmaya dair bir kanıt yoktur. Yetişkinlerde eliminasyon hemen hemen tamamen karaciğerde metabolizasyon yoluyladır.

Eliminasyon:

Yetişkinlerde eliminasyon hızında belirgin bireysel farklılıklar oluşur. Plazma eliminasyon yarı ömrü 1,9-12,2 saat arasında değişmekle birlikte ortalama 4,9 saattir.

Kafeinin yaklaşık tamamı oksidasyon, demetilasyon ve asetilasyon ile metabolize olur ve idrar ile atılır. En önemli metabolitleri 1-metilksantin, 7-metilksantin ve 1,7-dimetilksantindir (paraksantin). Minör metabolitler 1 metilürik asit ve 5-asetilamino-6-formilamino-3-metilurasildir (AMFU).

**Kombinasyon**

EXCEDRIN üç etkin maddenin kombinasyonu olduğu için, her birinin miktarı düşüktür. Bu nedenle eliminasyon prosesinin doygunluğu ve buna bağlı artan yarı ömür ve toksisite riski söz konusu değildir. Farmakokinetik özelliklerinde de açıklandığı gibi her üç etkin maddenin emilimi hızlıdır. Herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Asetilsalisilik asit/parasetamol/kafein kombinasyonu ile elde edilen klinik öncesi veriler herhangi bir sinerjistik akut toksisite göstermemiştir.

Asetilsalisilik asit

Kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde asetilsalisilik asit için oral uygulamadaki akut toksisitesi ($DL_{50}$) 920-4000 mg/kg'dır. Toksisitenin en önemli belirtileri hemoraj ve gastrik ülser olmuştur. Asetilsalisilik asit için eldeki klinik olmayan veriler çok yüksek dozlar dışında

mutajenik olmadığını ve karsinojenik olmadığını göstermektedir. Asetilsalisilik asitin fertilite üzerine etkisi bildirilmemiştir. Maternal toksik dozlarda fetotoksik ve teratojenik potensiyeline dair kanıtlar bulunmaktadır.

Parasetamol

Parasetamol ile ilgili mevcut klinik olmayan veriler, parasetamolün teratojenik, mutajenik ve karsinojenik olmadığı göstermektedir. Kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde oral uygulamadaki akut toksisitesi ($DL_{50}$) 760-3900 mg/kg'dır. Toksisitenin en önemli belirtileri karaciğer lezyonlarıdır. Doz aşımı ciddi hepatotoksisiteye yol açabilir.

Kafein

Kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde oral uygulamadaki akut toksisitesi ($DL_{50}$) 155-2300 mg/kg'dır. Toksisitenin en önemli belirtileri santral sinir sistemi ve kardiyovasküler değişikliklerdir. Klinik olmayan veriler kafeinin mutajenik ve karsinojenik olmadığını göstermektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilselüloz, mikrokristalin selüloz, stearik asit, hipromeloz, titanyum dioksit (E171), propilen glikol, benzoik asit, karnauba mumu.

### 6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

24 tablet içeren PVC/PCTFE(Aklar)/PVC-Aluminyum folyoda, orijinal kutuda

### 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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy-İstanbul

Tel : +90 216 560 10 00

Faks : +90 216 482 64 06

## 8. RUHSAT NUMARASI

247/30

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2012

Son ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

SPC Haziran 2011