

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARANOX TRİPLE tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet etkin madde olarak 250 mg asetilsalisilik asit, 250 mg parasetamol ve 50 mg kafein içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat21.83 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Oral kullanım için beyaz ila beyaza yakın, yuvarlak, yassı, çentiksiz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PARANOX TRİPLE 16 yaş üstü adölesanlarda ve yetişkinlerde hafif ve orta dereceli akut ağrılarda ve ateşli durumlarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 16 yaş üstü adölesanlarda:

Olağan doz ihtiyaca göre günde üç kereye kadar 1 – 2 PARANOX TRİPLE tablettir (250 – 500 mg asetilsalisilik asit, 250 – 500 mg parasetamol ve 50 – 100 mg kafeindir). İki doz arası süre en az 4 saat olmalıdır.

Günlük maksimum doz 24 saat içinde 6 tablettir (1500 mg asetilsalisilik asit, 1500 mg parasetamol ve 300 mg kafein).

Uygulama şekli:

Tabletler az miktarda sıvı içinde eritilerek ya da tam olarak (çiğnmeden) yeterli miktarda su ile yutularak alınmalıdır.

Hekim veya diş hekimini önerisi olmadan analjezikler 3-4 günden daha uzun ve yüksek dozlarda kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları yavaşlamış olan hastalarda dozlama aralığının açılması önerilir. Orta dereceli böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi 10-50 ml/dk), iki doz arasındaki en kısa aralık 6 saat olmalıdır. şiddetli böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi <10 ml/dk), iki doz arasındaki en kısa aralık 8 saat olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Stabil, kronik karaciğer yetmezliğinde parasetamol yukarıda belirtilen dozda uygulandığında karaciğer hasarına neden olmaz. Ancak, bu hastalarda en yüksek doza çıkılmaması ve iki doz arasında en az 6 saat aralık bırakılması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği bulunmadığı durumlarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

PARANOX TRİPLE aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır.

- Astım, ürtiker, nazal polip ve diğer alerjik reaksiyonlar olarak kendini gösteren asetilsalisilik asit, parasetamol, kafein ya da PARANOX TRİPLE'nun Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddesine karşı aşırı duyarlılık ve salisilat ya da diğer NSAİİ'lere (steroid yapısında olmayan antiinflamatuvar ilaçlara) aşırı duyarlılık vakaları
- Gastrointestinal (mide-bağırsak) ülserleri olan hastalarda
- şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C)
- şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda
- şiddetli ve kontrol altında olmayan kalp yetmezliği bulunan hastalarda
- Kanama diyatezi olan hastalarda
- Haftada 15 mg ya da daha fazla metotreksat ile beraber alınacaksa
- Gebeliğin son trimesterinde
- 16 yaşın altındaki çocuklarda
- Febril viral hastalığı olan (suçiçeği ya da grip benzeri) çocuk ve 16 yaş altındaki adölesanlarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda ihtiyatla ve doktor gözetimi altında kullanılmalıdır.

- Bronşiyal astımı, alerjik riniti, nazal polipleri ve başka alerjik problemleri olan hastalarda

- Gastrik ve intestinal (aynı zamanda kronik ve tekrar eden) problemleri olan, gastrointestinal ülser geçmişi bulunan, gastrointestinal kanama ya da perforasyonu olan hastalarda
- Böbrek yetmezliği ya da önceden varolan böbrek bozuklukları olan hastalarda
- Karaciğer yetmezliği olan ve karaciğere zararı dokunan ilaçlarla beraber kullanan hastalarda
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda
- Glukoz-6-fosfat-dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda
- Gilbert sendromu (M. Gilbert-Meulengracht) olan hastalarda
- Cerrahi müdahalelerden önce
- Hipertiroidizmi olan hastalarda
- Gutu olan hastalarda

PARANOX TRIPLE, parasetamol ve asetilsalisilik içeren diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanılmamalıdır.

Bu ilaç kullanılırken fazla miktarda kafein alımından (örnek: kahve, çay ve diğer kutu içecekler) kaçınılmalıdır.

Karaciğer fonksiyonu, alkol

Parasetamol günde 6 g'dan yüksek dozlarda hepatotoksik olabilir. Ancak, parasetamol alkol, karaciğer enzim indüktörleri ya da diğer hepatotoksik maddelerle etkilişime girerse, çok daha düşük dozlarda da karaciğer hasarı meydana gelebilir. Uzun süreli alkol tüketimi parasetamol hepatotoksite riskini önemli ölçüde artırır. Tedavi süresince alkollü içecekler tüketilmemelidir.

Uzun dönemli, yüksek dozda parasetamol alan hastalarda ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel ihtiyat ve karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir.

Gastrointestinal kanama ve ülserasyon

Bütün NSAİİ'ler ile ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon bildirilmiş olduğu için, hastalar özellikle tedavinin başlangıç evrelerinde ve özellikle de yaşlı iseler, olağandışı herhangi bir gastrointestinal semptom (örn. abdominal ağrı, melena, hematemez) ortaya çıkması halinde doktora başvurulmalıdır. Gastrointestinal kanama ya da ülserasyon ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir (bkz. Yan etkiler).

Etki mekanizmalarına bağlı olarak asetilsalisilik asit ve metaboliti salisilik asit mukoza iritasyonuna neden olduğu gibi lokal doku bozukluğuna da neden olur. Tedavi edici dozlarda, gastrointestinal sistemde ülser ve kanamaya neden olabilir. Bu nedenle kronik kullanımda anemiye neden olabilir (sideroblastik anemi). Mevcut gastrointestinal ülserler asetilsalisilik asitten kaynaklanan azalmış koagülasyona bağlı olarak tehlikeli kanama riskini artırabileceği sonucuna varılmıştır. Oral kortikosteroid, warfarin gibi antikoagülanlar veya selektif serotonin geri-alım inhibitörleri gibi ilaçlar ülserasyon ve kanama riskini artırabilecek ilaçlar ile eş zamanlı kullanıldığında ihtiyatla kullanılmalıdır (Bknz. Bölüm 4.5).

Salisilatlara aşırı duyarlılığı ve astım benzeri reaksiyonları olan hastalar

Sadece gerekli özel önlemlerin alınmasından sonra (acil müdahaleye hazır bulunmalı) salisilatlar veya ilgili maddelere aşırı duyarlılığı ve astım benzeri reaksiyonları olan hastalarda kullanılabilir. Astım ya da nazal mukoza zar şişkinliği (nazal polipler) bulunan hastalar NSAİİ'lere astım nöbetleri ve lokal deri ya da mukoza zar şişlikleri ile tepki vermeye diğer hastalara göre daha yatkındırlar. Alerjisi olan hastalarda da durum aynıdır.

Kadın fertlitesinde bozulma

Siklooksijenaz / prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların ovulasyon üzerine etki ederek kadın fertlitesini bozabileceğine dair sınırlı kanıt bulunmaktadır. Bu durum, tedavinin sonlandırılması ile geri dönüşlüdür. Gebe kalmakta zorlanan veya infertlitesi araştırılan kadınlarda kesilmesi tavsiye edilir.

Ürik asidin eliminasyonu

Düşük dozlarda asetilsalisilik asit ürik asidin eliminasyonunu azaltır. Yatkınlığı olan hastalarda bu bir gut atağını/nöbetini tetikleyebilir.

Analjezik nefropatisi

Eğer nefrotoksik maddelere eş zamanlı maruziyet, mevcut böbrek yetmezliği, genetik dispozisyon veya renal yetmezliğe neden olabilecek sendromlar mevcut ise sabit kombinasyonun uzun dönemli kullanımı bu hastalarda analjezik nefropati geliştirme riskinin artmasına neden olabilir.

Analjeziklerin uzun süre kullanımı

Yüksek dozda analjeziklerin uzun süre kullanımı, yani tavsiye edilen doz programı dışında kullanımı, daha yüksek dozda ilaçlarla bile tedavi edilemeyen baş ağrılarının ortaya çıkmasına yol açabilir.

Analjeziklerin kullanımın ani kesilmesi

Yüksek dozda analjeziklerin uzun süre kullanımdan sonra aniden, tavsiye edilen doz programı dışında kesilmesi, baş ağrıları, yorgunluk, kas ağrısı ve sinirlilik ile ilişkilendirilebilir. Bu geri çekilme semptomları birkaç gün içinde ortadan kaybolur. O zamana dek analjezikler kullanılmalıdır. Analjezikler yeniden kullanılmaya ancak bir doktorla görüştüktan sonra başlanabilir.

Enfeksiyonlar

PARANOX TRİPLE olası bir enfeksiyonun belirtilerini maskeleyebilir (ateş, ağrı ve şişlikler).

Ateşli hastalığı olan çocuk ve adolosanlarda PARANOX TRİPLE

Çocuklara ve adolosanlara verildiğinde asetilsalisilik asit ve Reye sendromu arasında muhtemel bir ilişki vardır. Asetilsalisilik asit içerdiği için PARANOX TRİPLE ateşli hastalığı olan çocuklarda ve 16 yaş altı ergenlerde özellikle endike olmadıkça kullanılmalıdır. Eğer hastalıkların beraberinde inatçı kusma, baş ağrısı ya da bilinç bozukluğu görülüyorsa bu, çok ender rastlanan ama hayati tehlike arz eden ve derhal tedavi edilmesi gereken Reye Sendromu'nun işareti olabilir.

Parasetamol ve asetilsalisilik asit kombinasyonunun uzun süreli kullanımı

Şu anki mevcut bilgiyle, bu ilacın içindeki parasetamol ve asetilsalisilik asitin birlikte uzun süreli kullanımının bu maddelerin ayrı ayrı verilmesiyle karşılaştırıldığında daha fazla nefrotoksisiteye yol açması dışlanamaz. Dolayısıyla reçetesiz kullanılıyorsa PARANOX TRİPLE akut ağrıyı geçirmek için sadece kısa süreli kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, dehidrasyon, kronik hipotansiyon ve travma hastaları ya da antiromatizmal ilaç kullanan hastalar

Hastalıktan, mesleki maruziyetten, aileden gelen yatkınlıktan dolayı devamlı böbrek yetmezliği, özellikle aile fertlerinde tekrar eden böbrek ya da idrar yolları enfeksiyon ve enflamasyonları bulunuyorsa bu ilaç hiç kullanılmamalı veya sadece istisna durumlarda kullanılmalıdır. Diabetes

mellitus, alkolizm, dehidrasyon (örn. diyare, sıcak hava, yoğun terlemeye sebep olan aşırı hareket gibi sebeplerden), kronik hipotansiyon, travma hastaları ya da antiromatizmal ilaç alan hastalarda ilacın sık kullanımından kaçınılmalıdır (Bknz. Bölüm 4.3).

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Kullanmadan önce Bölüm 6.6 ve Kullanma Talimatı dikkatle okunmalıdır. PARANOX TRİPLE kullanma talimatında önerildiği gibi kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetil salisilik asit

Metotreksat

Asetilsalisilik asit, metotreksatın tübüler sekresyonunu inhibe eder. Bu nedenle, kombinasyon, metotreksat plazma konsantrasyonunun artmasına neden olur. Bu durum özellikle, yüksek dozlarda (onkolojik) metotreksat advers etki riskinde artışa neden olur. Yüksek doz (15 mg / hafta veya daha yüksek) metotreksat dozu ile bu kombinasyon kontrendikedir (Bknz. Bölüm 4.3). Metotreksatın 15 mg / haftadan daha düşük dozlarda kullanılırken özel ihtiyat gösterilmesi önerilmektedir.

İbuprofen

Deneysel veriler eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asitin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini inhibe edebileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu verilerin sınırlılığı ve ex vivo verilerin klinik duruma yansıtılmasındaki belirsizlikler düzenli ibuprofen kullanımından kesin sonuçlar çıkartılamayacağını ve aralıklı ibuprofen kullanımının klinik olarak anlamlı etkisinin düşünülmeceğini göstermektedir (Bknz. Bölüm 5.1).

Diğer steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

Diğer NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımı, sitoprotektif prostaglandin sentezinin inhibisyonundan dolayı gastrointestinal mukoza üzerindeki olumsuz etki gösterme riskini artırabilir.

Sülfonilüreler

Salisilatlar, sülfonilürelerin hipoglisemik etkisini artırabilir. Bu durum birkaç vakada bildirilmiştir. Mekanizma tam olarak bilinmemektedir, ancak sülfonilürelerin serum albuminine bağlanmasındaki azalmaya bağlı olarak hipoglisemi ortaya çıkıyor olabilir. Buna karşılık, asetilsalisilik asit ile eş zamanlı kullanıldığında total glibenklamid serum konsantrasyonlarında azalma ve renal artış gözlenmiştir.

Ürikozürükler (örnek probenesid)

Salisilatların etkisi probenesidin tam tersidir, ürikozürük etkiyi azaltırlar. Kombinasyonu önerilmemektedir.

Valproat

Asetilsalisilik asit valproatın serum albuminine bağlanmasını azalttığı, bu nedenle kararlı durumda serbest plazma konsantrasyonunu artırdığı bildirilmiştir.

Digoksin ve lityum

Asetilsalisilik asit digoksin ve lityumun renal atılımını bozar ve plazma konsantrasyonlarında artışa neden olur. Asetilsalisilik asit ile tedaviye başlarken ve sonlandırırken digoksin ve lityum plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir. Doz ayarlaması gerekebilir.

Fenitoin

Salisilatlar, fenitoinin plazma albuminlerine bağlanmasını azaltır. Bu durum plazmadaki total fenitoin seviyelerinin azalmasına ve serbest fenitoin fraksiyonunun artmasına neden olabilir. Bağlı olmayan plazma konsantrasyonu ve tedavi edici etkisi anlamlı miktarda değişiklik göstermez.

Kortikosteroidler

Artan gastrointestinal ülserasyon ve kanama riski (Bknz. Bölüm 4.4).

Antikoagülanlar

PARANOX TRİPLE, warfarin gibi anti koagülanların etkisini artırabilir (Bknz. Bölüm 4.4).

Antitrombotik ilaçlar ve selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRİlar)

Artan gastrointestinal kanama riski (Bknz. Bölüm 4.4).

Alkol

Artmış asetilsalisilik asit toksisitesi.

Diüretik ve antihipertansifler

NSAİİ'ler diüretik ve diğer antihipertansiflerin etkinliğini azaltabilir. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi asetilsalisilik asit ve ACE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı akut renal yetmezlik riskini artırabilir.

Parasetamol

Karaciğer enzim indüktörleri ve parasetamol

Bazı antiepileptikler (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, glutetimid) gibi enzim indükleyici ilaçlar farmakokinetik çalışmalarda parasetamolün plazma AUC'yi yaklaşık %60 azaltmıştır. Enzim indükleyici özelliği olan diğer maddeler (örnek: rifampisin, barbitüratlar, St. John's Wort) de parasetamolün konsantrasyonunda azalmaya neden olabilir. Ek olarak, önerilen maksimum dozda tedavi sırasında karaciğere zarar riski enzim indükleyen ilaçları alan hastalarda daha yüksek olma olasılığı bulunmaktadır.

Alkol

Kronik alkol tüketimi karaciğer enzimlerinde indüksiyona neden olur ve parasetamol hepatotoksitesini bariz şekilde artırır.

Propantelin

Mide içeriğinin boşaltımını geciktiren ilaçların eş zamanlı kullanımı parasetamolün absorpsiyonunu ve etkisinin başlamasını geciktirebilir.

Prokinetik ajanlar (metoklopramid, domperidon)

Bu ilacın metoklopramid veya domperidon gibi bir prokinetik ajan ile birlikte kullanımı parasetamolün emilimini ve etki başlangıcını hızlandırabilir.

Kloramfenikol

Kloramfenikol enjeksiyon tedavisi ile parasetamolün eş zamanlı kullanımında kloramfenikol

plazma seviyelerinin izlenmesi önerilmektedir.

Zidovudin

Aynı anda uygulandıklarında parasetamol ve zidovudin nötropeni eğilimini artırır. Bu ilaç zidovudin ile eş zamanlı sadece doktor tarafından tavsiye edildiğinde kullanılmalıdır.

İzoniazid

Bazı raporlar izoniazidin parasetamolun potansiyel hepatotoksitesini artırdığını önermektedir. Eş zamanlı kullanım durumunda klinik ve laboratuvar hepatotoksisite belirtileri yakından izlenmelidir.

Lamotrijin

Parasetamol ile lamotrijinin eş zamanlı uygulamasında hepatic klerensin artması ile lamotrijin etkinliğinde azalma bildirilmiştir.

Probenesid

Probenesid, parasetamolun glukuronik aside bağlanmasını inhibe eder ve parasetamol klerensinde yaklaşık 2 kat azalmaya neden olur. Eş zamanlı probenesid alan hastalarda parasetamol dozu azaltılmalıdır.

Kolestiramin

Kolestiramin, parasetamolun absorpsiyonunu azaltır. Maksimum analjezik etkiyi sağlamak için parasetamol alımını takip eden bir saat içinde kolestiramin verilmemelidir.

Antikoagülanlar (warfarin ve diğer kumarinler)

Uzun süreli devamlı parasetamol kullanımı ile warfarin ve diğer kumarinlerin antikoagülan etkisini ve kanama riskini artırılabilir. Mutad dozların anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Araştırmalarda parasetamolün etkisi

Fosfatongstik asitle ürik asit seviyesi ve glukoz oksidaz-peroksidaz ile kandaki glukoz seviyesinin ölçümlerinin sonuçları parasetamol alımı sebebiyle etkilenebilir.

Kafein

Sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) kafein metabolizmasından sorumlu ana enzimdir. Bu nedenle CYP1A2 substratı, inhibitörü veya indüktörleri ile potansiyel etkileşiminin olması ihtimal dahilindedir.

Siprofloksasin

Kafein metabolizması siprofloksasin ile inhibe edilir. Bunun sonucu olarak plazma konsantrasyonlarında 2 kat artış görülür.

Norfloksasin

Perfloksasin ile yapılan çaişmalar, aktif metaboliti norfloksasinin kafeinin klerensini 2 kez azaltabileceğini göstermektedir.

Fenilpropanolamin

Fenilpropanolamin kafeinin plazmadaki konsantrasyonunun monoterapi ile karşılaştırıldığında 4 kez artırır. Aditif MSS advers olayları oluşabilir. Kahve (1g kafein/gün'e eşdeğer) ve fenilpropanolamin (150mg) kombinasyonunda bir manik psikoz vakası bildirilmiştir. Ayrıca, kombinasyon her maddenin ayrı ayrı uygulandığından daha yüksek kan basıncına neden olmuştur.

Fluvoksamin

Fluvoksamin, güçlü bir CYP 1A2 inhibitörüdür. Sağlıklı gönüllülerde deneysel çalışmalar fluvoksaminin kafein klerensini 107 ml/dk'den 21 ml/dk'ye düşürmüştür. Bu durum, kafein ile fluvoksaminin eş zamanlı uygulandığında kafein intoksikasyonuna neden olabilir.

Karbamazepin

Karbamazepin çocuklarda kafein metabolizmasını indükler.

Klozapin

Klozapinin plazma konsantrasyonu kafein alımı ile etkilenir. 5 günlük kafeinsiz diyeti takiben yaklaşık %50 azalır. Hastalar normal kafein tüketimine döndüğünde konsantrasyonlar başlangıç değerlerine döner. Bu mekanizma, kafeinin klozapinin CYP 1A2 ilişkili metabolizmasını inhibe etmesi ile ilişkili olabilir.

Lityum

Kafein lityumun klerensini artırır. Bir çalışmada bunun tersi de gözlenmiş, diyetle kafeinin azalması lityum plazma seviyesinde yaklaşık %20 artışa neden olmuştur.

Teofilin

Kafein, teofilinin eliminasyonunu azaltır ve farmakodinamik ve toksik etkisini potansiyelize edebilir.

Simetidin, oral kontraseptifler, disulfiram

Simetidin, oral kontraseptifler ve disulfiram karaciğerde kafeinin degradasyonunu azaltır.

Sedatif etkisi olan ilaçlar

Kafein pek çok barbiturat, antihistaminik vs gibi ilacın sedatif etkisini antagonize eder.

Sempatomimetikler, tiroksin

Kafein, sempatomimetikler, tiroksin vs gibi taşikardiye neden olan ajanların etkisini sinerjistik olarak güçlendirir.

Barbituratlar ve sigara içme

Barbituratlar ve sigara içme kafeinin degradasyonunu hızlandırır.

Efedrin tipi maddeler

Kafein, efedrin tipi maddelerin bağımlılığa neden olma potansiyelini artırır.

Kafein, parasetamol, asetilsalisilik asit ve bağımlılık potansiyeli

Asetilsalisilik asit ya da parasetamol gibi analjeziklerin etkisini artıran kafeinin bir ilaç bağımlılığına sebep olma potansiyeli bulunduğu dair bir delil yoktur. Teorik olarak böyle bir potansiyel olduğunu varsaymak mümkün olsa da asetilsalisilik asit ya da parasetamol ile beraber alınan kafeinin ilaç bağımlılığına sebep olabileceğine dair bir delil bulunmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalı, eğer hamile kalmaya karar verirlerse hekimlerine danışmalıdır.

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.bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Mutlaka gerekmedikçe içerdiği asetilsalisilik asit sebebiyle PARANOX TRİPLE hamileliğin birinci ve ikinci trimester dönemlerindeki kadınlara verilmemelidir. Hamile kalmayı planlayanların asetilsalisilik asit kullanması ya da asetilsalisilik asidin hamileliğin birinci ve ikinci üç aylık döneminde kullanılması durumlarında doz mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresi de olabildiğince kısa tutulmalıdır.

PARANOX TRİPLE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Asetilsalisilik asit

Prostaglandin sentezi inhibisyonu hamileliği ya da embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler erken dönem gebelikte bir prostaglandin sentezi inhibitörü kullanımının sonra düşük ya da kardiyak malformasyon riskinde artışa sebep olduğuna işaret etmektedir. Kardiyovasküler malformasyon riskinde gözlenen mutlak artış %1'in altındayken yaklaşık %1.5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavi süresiyle bağlantılı olarak arttığına inanılmaktadır. Hayvan deneylerinde prostaglandin sentezi inhibitörü uygulamasının sonucunda pre ve postimplantasyon kaybı ve embriyonal/fetal ölümlerinde artış görülmüştür. Bunlara ek olarak, hayvanlara organogenez periyodunda prostaglandin sentezi inhibitörü verildiğinde kardiyovasküler malformasyonlar dahil olmak üzere çeşitli malformasyon sıklığının arttığı rapor edilmiştir. Açıkça zorunlu olmadıkça asetilsalisilik asit gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde kullanılmamalıdır. Hamile kalmaya çalışan biri tarafından asetilsalisilik asit kullanması ya da asetilsalisilik asidin hamileliğin birinci ve ikinci üç aylık döneminde kullanılması durumlarında doz mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresi de olabildiğince kısa tutulmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanıldığında, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri fetüste aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon),
- Oligohidramniyonun eşlik ettiği renal yetmezliğe kadar varabilen böbrek fonksiyonu bozukluğu;

- Anne ve yenidoğan üzerinde ise aşağıdaki etkilere neden olabilir:
- Düşük dozlarda bile meydana gelebilen bir anti agregan etki olan kanama zamanının uzamasına neden olabilir,
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna,
- sonuç olarak doğum sancılarının (labor) gecikmesine ve uzamasına neden olabilir.

Bu sebeple günde 500 mg ve daha fazla dozlarda asetilsalisilik asit hamileliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

Parasetamol

Hamilelik sırasında yürütülen epidemiyolojik çalışmalar önerilen dozda kullanıldığında zararlı etki göstermemiştir. Hamilelik sırasında parasetamolun kısa dönemli kullanımı güvenli kabul edilmektedir.

Kafein

Birkaç çalışma, özellikle sigara içme veya alkol ile kombine edildiğinde çok yüksek miktarda kafein tüketiminin (800 mg/günden fazla) ve yüksek miktarda kafein tüketiminin (200-300 mg/günden fazla) düşük veya fetal ölüm riskinin arttığını göstermektedir.

Laktasyon dönemi

Asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein çok düşük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Emzirme sırasında anne sütünden alınan yüksek doz kafeinin süt alan çocuğun davranışlarını etkilemesi ve huysuzluk veya uyku bozukluğu oluşması ihtimali vardır.

Asetilsalisilik asidin olağan yüksek dozları neonatal pıhtılaşmayı etkileyebilir. Bununla birlikte asetilsalisilik asit hipoprotrombinemiye bağlı neonatal kanama ve Reye sendromu risklerinden dolayı laktasyon döneminde tavsiye edilmez.

Parasetamol, anne için gerekli görüldüğünde emzirme için iyi bir seçimdir. Parasetamol ile makulopapular döküntü bildirilen tek bir vakanın dışında, uzun dönemli deneyimlerde bile emzirilen bebeklerde advers etki bildirilmemiştir.

PARANOX TRİPLE'nun önerilen dozlarda kısa dönemli kullanımı emzirmenin sonlandırılmasını gerektirmez. Ancak, parasetamol ile monoterapi kombine ürünlere tercih edilmelidir. Antinevraljik Neo, emzirme sırasında yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Siklooksijenaz / prostaglandin sentezi inhibe eden ilaçların ovulasyon üzerindeki etkisi ile kadın fertilitésini olumsuz yönde etkilediğine dair bazı kanıtlar vardır. Tedavinin kesilmesi ile bu etki giderilebilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PARANOX TRİPLE'nun araç ve makine kullanma üzerinde hiç bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tavsiye edilen pozolojiye uyulduğu sürece, PARANOX TRİPLE genelde iyi tolere edilir.

Aşağıdaki tabloda asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafeinin istenmeyen etkileri gruplara ayrılmış ve sıklıkları belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

1,143 hastanın katıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda sabit bir asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein kombinasyonu alan hastalarda aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlenmiştir:

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Kalp damar sistemi bozuklukları

Yaygın Olmayan: Çarpıntı

Seyrek: Taşikardi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, mide bulantısı

Seyrek: İshal, özefajit

Yaygın olmayan: Kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Hiperhidroz

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Sinirlilik,

Seyrek: Ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Seyrek: Tremor

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Bitkinlik

PARANOX TRİPLE'nun etkin maddelerinin sebep olduğu diğer istenmeyen etkiler ya da yukarıda bahsedilenden daha yüksek sıklıkta görülen istenmeyen etkiler aşağıdadır:

Asetilsalisilik asit:

Uzun dönem romatizma tedavisi gören hastalar da dahil olmak üzere, aşağıdaki istenmeyen etkiler listesi asetilsalisilik asidin terapötik kullanımı sırasında şimdiye kadar görülen tüm istenmeyen etkileri kapsar. Daha yüksek dozlar alındığında gastrointestinal şikayetlerin de artma ihtimali daha yüksektir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Kanama (epistaksi, dişeti kanaması ya da deride kanama, kanamaların uzama ihtimali vardır, bu etki asetilsalisilik asit kullanımından 4-8 gün sonrasına kadar sürebilir). Özellikle kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalarda ve/veya eşzamanlı antikoagölan tedavi görmekte olan hastalarda olmak üzere, bireysel olgularda yaşamı tehdit edici olabilen ağır kanama, örn. serebral kanama (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Özel kullanım uyarıları ve önlemler) kanama, örn. burun kanaması, diş eti kanaması (tedavi bittikten sonra birkaç gün daha kalıcı olan anti-agregan etki nedeniyle kanama riski artabilir).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın Olmayan: Aşırı duyarlılık (deri reaksiyonları)

Seyrek: Aşırı duyarlılık (dispne, hipotansiyon, anafilaktik şok, anjiyoödem, eritema multiforme dahil şiddetli deri reaksiyonları)

Endokrin hastalıkları

Çok Seyrek: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı, uyuşukluk, kafa karışıklığı doz aşımının işaretleri olabilir.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: İşitmede bozukluk, tinnitus

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, gizli kan, dispepsiye bağlı görölen göğüste yanma hissi (heartburn), mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal şikayetler

Yaygın Olmayan: İshal

Seyrek: Nadiren demir eksikliği anemisine de yol açabilen gastrointestinal ülser ve kanama

Çok Seyrek: Gastrointestinal perforasyon

Bilinmiyor: Eroziv gastrit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok Seyrek: Transaminazların aktivelerinde artma, karaciğer fonksiyon anomalisi

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Seyrek: Şiddetli deri reaksiyonları (eritema multiforme dahil)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Böbrek yetmezliği

Parasetamol:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok Seyrek: Trombositopeni, lökopeni, pansitopeni ve agranülositozu kapsayan anormal tam kan sayımı

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok Seyrek: Eritem, üritiker, bulantı, anjiyoödem, hiperhidroz, dispne, hipotansiyon, anafilaktik şok da dahil olmak üzere NSAİİ'lere alerjiyle gelen aşırı hassasiyet

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: NSAİİ'lere alerjik olan kişilerde bronkospazm

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Transaminazların aktivelerinde artma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Eritem

Steroid yapıda olmayan antienflamatuvar ilaçların sistemik kullanımıyla bağlantılı olarak zamanla enfeksiyon kaynaklı inflamasyonların kötüleştiği (örn. nekrotizan fasiit) bazı ender vakalar bildirilmiştir. Bu etkiler muhtemelen steroid yapıda olmayan antienflamatuvar ilaçların antienflamatuvar işlevleriyle bağlantılıdır. Eğer PARANOX TRİPLE ile tedavi sırasında yeni bir enfeksiyon işareti görülür ya da daha kötüye giderse hastaların derhal doktora başvurmaları önerilir. Antimikrobiyal/antibiyotik tedaviye gerek olup olmadığının araştırılması tavsiye edilir.

Önerildiği şekilde kullanıldığı takdirde bu sabit kombinasyonun içerdiği maddelerin istenmeyen etkilerin türlerini ya da sürelerini artırdığına veya etki alanlarını genişlettiğine işaret eden veri bulunmamaktadır.

PARANOX TRİPLE'nun içerdiği kafein uykusuzluk, gerginlik, tremor, taşikardi ve mide bozukluklarına yol açabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Yaşlı hastalar, çocuklar, karaciğer yetmezliği olanlar, kronik alkol bağımlılığı ya da kronik beslenme yetersizliği olanlarla bu tedaviyi enzim indükleyen ilaçlarla birlikte alanlarda hayati tehlike ihtimalini de içeren toksisite riski daha yüksektir.

Belirtiler

Asetilsalisilik asit ve parasetamol ile doz aşımının semptomları ve tedavisi bu maddelerin teker teker yol açtıkları semptomlar ve bunlara ilişkin tedavi seçenekleri şeklinde tarif edilir.

Asetilsalisilik asit

Erişkinlerde 10 g veya daha yüksek, çocuklarda 3 g veya daha yüksek dozda, tek seferde asetilsalisilik asit alımı ile oluşan akut entoksikasyon ölümcül sonuçlara neden olabilir. Ölüm, solunum depresyonuna bağlıdır.

Asetilsalisilik asit intoksikasyonu semptomları:

Plazmada 300-350 mikrogram/ml ve üzeri asetilsalisilik asit seviyeleri toksik semptomlara, yaklaşık 400– 500 mikrogram/ml seviyeleri ise koma - ölümcül durumlara yol açabilir.

Asit-baz dengesi ve elektrolit dengesi (örn. hipokalemi) bozukluklarına ek olarak, hipoglisemi, deri döküntüleri, gastrointestinal hemoraji, hiperventilasyon, tinnitus, bulantı, kusma, görme ve işitme bozukluğu, baş ağrısı ve baş dönmesini içeren semptomlar görülebilir. Şiddetli entoksikasyon durumunda delirium, tremor, konvülsiyon, terleme, dehidratasyon, hipertermi ve koma ortaya çıkabilir.

Asetilsalik asit ile akut doz aşımından farklı olarak kronik doz aşımı kendini daha çok merkezi sinir sistemi bozukluklarıyla gösterir (Bknz. Bölüm 4.8).

İlgili yatkınlıkları olan kişiler tarafından yüksek doz kullanımı asit-baz dengesi bozukluklarının oluşmasıyla, sodyum ve su tutulmasıyla ilişkili olabilir.

Parasetamol

Aşırı yüksek dozda parasetamol kullanımı 24-48 saat gecikme ile intoksikasyon gelişmesine sebep olabilir. İnsanlarda 6 g parasetamolu aşan dozlarda oral uygulama 4 saati takiben 200 – 300 mikrogram/ml, 8 saati takiben 100 – 150 mikrogram/ml, 12 saati takiben 50 – 80 mikrogram/ml, 15 saati takiben 30 – 45 mikrogram/ml plazma seviyeleri karaciğer hücrelerinde bozulma ve ölümcül bir sonuç olan hepatik komaya neden olabilir. Parasetamolun hepatotoksitesisi direkt plazma seviyesine bağlıdır. Karaciğer hastalığı olan hastalarda doz aşımı riski daha yüksektir. Toksik olmayan dozlarda parasetamol kullanılsa da enzim indükleyiciler ve alkolün eş zamanlı kullanımı karaciğer bozukluğuna neden olabilir. Yukarıda belirtilenden bağımsız olarak tubuler nekroza bağlı böbrek yetmezliği de bildirilmiştir.

Parasetamol intoksikasyonunun olası semptomları arasında:

- 1. safhada (gün 1): Bulantı, kusma, terleme, uyuşukluk ve halsizlik
- 2. safhada (gün 2): Sağlık durumunda subjektif iyileşme ama orta hafif karın ağrısı, karaciğer büyümesi, plazmada transaminaz aktivitesinin ve bilirubin seviyelerinin artması, uzayan tromboplastin süresi ve azalan diürez
- 3. safhada (gün 3): Yüksek transaminaz seviyesi, ikter, koagülopati, hipoglisemi, hepatik koma gelişmesi

Parasetamol uzun süre ile yüksek dozlarda alınmamalıdır. Bir yıl boyunca günde 3.9 ve 2.9 g alındığında reversibl, kronik agresif hepatit vakaları tanımlanmıştır. Hepatik bozulmaya neden olan, oral olarak alınan günlük dozlar, alkolik olmayanlarda yaklaşık 5.8 g olarak bildirilmiştir. İntoksikasyon semptomları 3 hafta kullanımı takiben oluşur.

Kafein

Kısa bir süre içinde 1 g kafein alımını takiben intoksikasyon semptomları oluşur.

Kafein intoksikasyonu semptomları

Genel kural olarak kafein intoksikasyonunun erken semptomları tremor ve huzursuzluktur (hareketlilik). Buna ek olarak, yüksek miktarların kısa zaman içinde kullanılması durumunda da

(bulantı, kusma, hipokalemi, hipoglisemi, merkezi sinir sistemi semptomları, miyokardiyal bozukluklar da dahil olmak üzere kardiyovasküler reaksiyonlar gibi semptomlarla) kafein intoksikasyonu oluşabilir.

Tedavi

İntoksikasyon semptomlarını tedavi seçenekleri etkin maddelerin emilimini azaltmak için alınan olağan tedbirler (gastrik lavaj, aktif kömür uygulaması), su ve elektrolit dengesi, termoregülasyon ve solunum sorunları gibi faktörlerin kontrolünden ibarettir. Zorlu diürez salisilatların eliminasyonunu desteklemez ve akciğer ödemeine sebep olabilir. Bu sebeple kullanılmamalıdır. Sodyum hidrojen karbonat ve potasyum klorür infüzyonu uygulamak mümkündür.

Daha önceden içindeki parasetamol sebebiyle zaten bir PARANOX TRİPLE intoksikasyonu şüphesi varsa, bir önceki gastrik lavajdan sonraki 8 saat içinde N-asetilsistein gibi bir intravenöz SH grup donörü uygulamak faydalıdır. Gastrik lavaj, parasetamol plazma seviyesi tespitinden sonraki ilk 6 saat içinde yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte parasetamol plazma seviyelerinin de tespiti tavsiye edilir.

Plazmada asetilsalisilik asit ve parasetamol seviyelerini düşürmek için diyaliz kullanılabilir. Parasetamol intoksikasyonu için diğer tedavi seçenekleri intoksikasyonun boyutuna, evresine, klinik semptomlarına ve yoğun bakım ünitesinde yapılan ölçümlerin sonuçlarına göre uygulanmalıdır.

Kafein intoksikasyonuna bağlı merkezi sinir sistemi semptomları ve inmeler, benzodiyazepinlerle, supraventriküler taşikardi ise beta-blokerlerle tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler, kombinasyon
ATC kodu: N02BA51

Parasetamol

Parasetamol analjezik, antipiretik bir maddedir ancak antienflamatuvar etkisi zayıftır. Etki mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Parasetamolün, prostaglandinlerin serebral sentezini periferik sentezlerinden çok daha kuvvetli inhibe ettiği gösterilmiştir. Parasetamol aynı zamanda hipotalamik termoregülasyon merkezinde endojen pirojenlerin etkisini inhibite eder, antipiretik etkisi büyük ihtimalle buna bağlıdır.

Asetilsalisilik asit

Salisilat grubunun bir parçası olan asetilsalisilik asit, non-steroid analjezik/antienflamatuvar ilaçlar grubundandır. Asetilsalisilik asit, analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar etkiye sahip olan salisilik asitin bir esteridir. Etki mekanizması prostanoid prostaglandin E2, prostaglandin I2 ve tromboksan A2 oluşumu inhibisyonuna sebep olan siklooksijenaz inhibisyonu şeklinde tanımlanır. Asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu inhibisyonunda belirgin, geri dönüşümsüz bir etkisi vardır.

Kafein

Bir ksantin türevi olan kafein terapötik dozlarda kullanıldığında bir adenzin reseptör antagonisti olarak işlev görür. Adenzin reseptörlerinin kafein ile antagonize edilmesi nörotransmitter salıverilmesini artırabilir ve bu durum kafeinin stimulan etkilerini açıklayabilir. Kısa süre için

yorgunluk semptomlarını ortadan kaldırır ve mental motivasyon ve performansı artırır.

Asetilsalisilik asit ve parasetamolün çok sayıda birbirini tamamlayıcı özellikte etki mekanizmaları vardır ve etki süreleri yaklaşık olarak aynıdır. Değişik hayvan deneyleri ek analjezik ve antipiretik etkilerin olduğunu göstermiştir. İnsanlarda yapılan bir farmakolojik çalışma, deneysel ortamda ilave analjezik etkiler göstermiştir. Etkin madde kombinasyonu (parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein) PARANOX TRİPLE ağrı tedavisinde tek bir maddeden (parasetamol veya asetilsalisilik asit veya kafein) ve ikili kombinasyondan (parasetamol ve asetilsalisilik asit) daha etkilidir. Asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafeinin aynı miktarda asetilsalisilik asit ve parasetamol ile karşılaştırıldığında analjezik etki yoğunluğunun (artışının) 1.3 ile 1.7 değerleri arasında olduğu (her biri teker teker kullanıldığında değer 1.0'dır), bunun da kullanılması gereken analjezik miktarının azalması şeklinde fayda doğurduğu bildirilmiştir. Değişik çalışmalarda parasetamolün analjezik etkisinin kafein yoluyla başlangıç süresinin %19 - 45 (çalışmalardan alınan ortalama değerler) arasında azaldığı bildirilmiştir. Asetilsalisilik asitin maksimum analjezik etkiye ulaşması için geçen zaman ise kafein etkisi ile %50 azalmaktadır.

Deneysel çalışmalar eş zamanlı kullanıldığında ibuprofenin düşük doz aspirinin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini inhibe edebilir. Bir çalışmada 400 mg tek doz ibuprofen, hemen salımlı aspirin (81 mg)'den 8 saat önce veya 30 dakika sonra alındığında ASA'nın tromboksan veya platelet agregasyon oluşumundaki etkisi azaltmıştır. Ancak, bu verilerin kısıtlılığı ve *ex vivo* verilerin klinik duruma ekstrapolasyonunu ibuprofen kullanımının kesin sonuçlara götüremeyecektir ve ara sıra kullanılan ibuprofenin klinik olarak anlamlı etkisi olmayacaktır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Parasetamol

İnsanlarda oral alınan parasetamol hızla ve tamamen absorbe edilir (maksimum plazma seviyesine gelene dek 0.5 – 1.5 saat). Plazma proteinlerine bağlanması doz aşımında artsa da normalde düşüktür ve %50'yi nadiren geçer. Enzimatik transformasyon büyük oranda karaciğerde ve esasen glukuronik ve sülfirik asitlerle (sırasıyla %55 ve %35) konjugasyon (eşlenme) yoluyla gerçekleşir. Düşük miktarlarda ortaya çıkan toksik metabolitler p-aminofenol ve N-asetil-p-benzokinonimin (N-hidroksilasyon yoluyla) glutasyon ve sisteine bağlanırlar. Metabolitler böbreklerden elimine edilebilir. Plazma yarı ömrü 1.5-2.5 saattir, tam eliminasyon 24 saat içinde gerçekleşir. Maksimum etki ve etkinin ortalama zamanı (4-6 saat) yaklaşık plazma seviyeleri ile ilişkilidir.

Asetil salisilik asit

Emilimden önce, emilim sırasında ve sonrasında asetilsalisilik asit ana aktif metaboliti olan salisilik aside dönüşür. İnsanlarda plazma proteinlerine bağlanma konsantrasyona bağlıdır; %66- %98 arası değerler (salisilik asit) bulunmuştur. Uygulanmasını takiben asetilsalisilik asit serebrospinal ve sinoviyal sıvılarda gösterilmiştir. Analjezik/antipiretik dozların oral uygulamayı takip eden mutlak biyoyararlanımı %60-70'dir.

Salisilik asit ve metabolitleri büyük çoğunlukla böbreklerde elimine olurlar. Ana metabolitler glisinle konjugatları (salisilürük asit) ve glukuronik asitle konjugatları (salisil fenolik glukuronit

ve salisil asit glukuronit) ile beraber salisilik asidin oksidasyonu ile ortaya çıkan gentisik asit ve glisin konjugatlarıdır.

Gastrointestinal yol mukoz membranından geçiş sırasındaki hidrolizde asetilsalisilik asidin asetil gurubu kısmen ayrılır. Plazmada maksimum seviyelere 0.3 – 2 saat sonra (tam salisilat) ulaşır. Asetilsalisilik asit metabolizması sınırlı kapasiteye sahip olduğu için (eliminasyon yarı ömrü 2 ila 30 saat arasında değişkenlik gösterir) asetilsalisilik asit eliminasyon kinetiği oldukça doz-bağımlıdır.

Kafein

Kafeinin emilim yarı ömrü oral uygulamadan sonra 2-13 dakika arasındadır ve kafein hemen hemen tamamıyla absorbe edilir. 5 mg'lık bir dozda 9 – 10 mikrogram/ml C_{max} sonucuna 30 – 40 dakikada ulaşılır. Oral uygulanan kafeinin biyoyararlanımı neredeyse tamdır. Plazma proteinlerine bağlanma yeteneği %30 dan %40'a kadardır ve dağılım hacmi 0.52 – 1.06 l/kg'dır. Kafein tüm kompartmanlara dağılır. Hem kan-beyin bariyerini hem de plasenta bariyerini hızla aşar ve aynı zamanda anne sütüne de karışır.

Kafeinin plazma yarı ömrü 4.1 ile 5.7 saat arasında değişir, her insanda ve bazen aynı kişide farklılıklar gösterebilir. 9 – 10 saat gibi veriler de ölçülmüştür. Kafein ve metabolitleri büyük çoğunlukla böbreklerde elimine olurlar. 48 saat içerisinde toplanan idrarda, uygulanan dozun %86'ya kadar varan kısmı bulunmuştur, bunun sadece %1.8'i değişmemiş kafeindir. Ana metabolitler 1-metil ürik asit (%12 – %38), 1-metilksantin (%8 – %19), ve 5-asetilamino-6-amino-3-metil-ürasil(%15)dir. Dışkıdaki miktar sadece dozun %2-5'idir. Ana metabolit total miktarın %44'üne tekabül eden 1,7-dimetil ürik asittir.

Asetilsalisilik asit ve parasetamol benzer emilim süreleri ve maksimum plazma seviyesine ulaşma süreleri göstermiştir. Biyotransfomasyon adımları karşılıklı enterferans göstermez ve her iki madde de karaciğerde eliminasyonda birbirlerini engeller bir görüntü sergilemez.

Şu ana kadar elde edilen gözlemlere göre, kombinasyonun içerdiği üç madde arasında farmakokinetik karakteristikler açısından anlamlı bir karşılıklı etkileşim yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kronik toksisite/subkronik toksisite

Parasetamolün fareler ve sıçanlar üzerinde kronik ve subkronik toksisitesinin incelendiği hayvan çalışmalarında, gastrointestinal (mide-bağırsak) kanal lezyonları, hematopoetik rahatsızlıklar ve nekroz da dahil olmak üzere karaciğer ve böbrek (hepatik ve renal) parankim dejenerasyonu bulunmuştur. Bu değişiklikler hem etki mekanizmasıyla (yukarıda belirtilen) hem de parasetamolün metabolizmasıyla bağlantılandırılmıştır. Toksik etkilerden ve organlardaki değişimlerden sorumlu metabolitler insanlarda da görülmüştür.

Hayvan çalışmaları, akut ve kronik tedavilerde yüksek dozlarda asetilsalisilik asit kullanımının böbrek yetmezliğine sebep olabileceğini göstermiştir.

Bir hayvan deneyinde kafeinin terapötik olmayan yüksek dozlarda uzun süreli kullanımı halinde gastrointestinal kanalda ülserlere, karaciğer ve böbrek yetmezliklerine sebep olduğu gösterilmiştir. Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara göre kombinasyon halinde verildiğinde gastrointestinal yolda oluşan irritasyonun bu maddelerin tek tek uygulanması halinde oluşan irritasyondan daha fazla olabileceği ihtimalini göz ardı etmek mümkün değildir.

Fare ve sıçanlarda kombine parasetamol ve kafeinle elde edilen bulgular kombine ilaç

kullanımında hepatotoksisite konusunda çelişen sonuçlar vermiştir. Aynı zamanda, hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler arasında kombinasyonun içerdiği asetilsalisilik asidin parasetamolün hepatosisite potansiyelini azalttığına dair deliller de bulunmaktadır. Şu an itibarı ile bu bulguların insanlar açısından ne kadar anlamlı olduğunu açıklığa kavuşturmak mümkün değildir.

Sıçanlarda asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafeinin kombinasyonunu inceleyen 6 aylık bir çalışmada beklenmeyen bir toksik etkiye rastlanmamıştır. Analjezik nefropati riskinin artması ihtimaline işaret eden hiç bir sonuç bulunmamıştır.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Mutajenik etkileri açısından asetilsalisilik asit *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda yoğun olarak incelenmiştir. Sonuçların özeti hiç bir anlamlı mutajenik etki şüphesi ortaya koymamıştır.

Kapsamlı çalışmalarda, terapötik dozlarda, yani toksik olmayan dozlarda, parasetamolün hiç bir anlamlı genotoksik risk taşıdığı kanıtına rastlanmamıştır.

Diğer metilksantinler gibi kafein de *in vitro* olarak kromozomları bozma potansiyeli taşır. Kafeinin metabolizması ve mutajenitesi üzerine bilimsel çalışmaların sonuçlarının özeti kafeinin *in vivo* mutajenik bir etkisinin beklenmediğini gösterir.

Fare ve sıçanlarda yapılan uzun süreli deneylerde parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafeinin karsinojenik etkisine dair hiç bir delil bulunmamıştır. Bu üç maddenin kombinasyonu ile uzun süreli araştırmalar yapılmamıştır.

Üreme toksisitesi

Parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein plasenta bariyerini geçerler.

Hayvan deneyleri ve şimdiye kadar elde edilen tecrübeler parasetamol kaynaklı hiç bir fetal hasar delili göstermemektedir.

Birçok türle yapılan hayvan deneylerinde salisilatların teratojenik etkileri olduğu görülmüştür. Prenatal maruziyet sonrasında implantasyon bozuklukları, embriyo ve fetüs üzerinde toksik etkiler ve yavruların öğrenme yetilerinde sorunlar bildirilmiştir.

Değişik hayvan türlerinde (sıçan, fare, tavşan) çok yüksek dozda kafeinin fetüs üzerindeki hasarı konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

İnsanlar üzerinde gebelik ve laktasyon sırasındaki etkileri için bölüm 4.3 ve 4.6'ya bakınız.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Kolloidal anhidrus silika
Stearik asit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister: opak, PVdC kaplı PVC folyo ve ısıtılabilir (thermoforming) tabakalı alüminyum folyo

20 (10x2) tabletlik blister ambalajlarda bulunur.

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

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Caddesi No:193

Levent 34394 - İstanbul

Tel: (0212) 339 10 00

Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

250/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.04.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ