

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PANADOL MİGRESTOP 250 mg/ 250 mg/ 65 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

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

#### **Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

18 yaş ve üstü yetişkinlerde baş ağrısı, diş ağrısı, akut migren atakları, nevralji, kas-iskelet sistem ağrıları, dismenore gibi hafif ve orta şiddetli ağrılar ve soğuk algınlığı gibi ağrının eşlik ettiği durumlarda endikedir.

Çocuk ve adolesanlar için ürünün 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

*18 yaş ve üstü yetişkinlerde*

*Baş ağrısında kullanım*

Genellikle önerilen doz 1 tablettir. Gerekirse dozlar arasında 4-6 saat arayla 1 tablet kullanılabilir. Daha şiddetli ağrılarda 2 tablet kullanılabilir. Gerekirse dozlar arasında 4-6 saat arayla 2 tablet kullanılabilir.

PANADOL MİGRESTOP baş ağrılarında epizodik olarak, 4 güne kadar kullanılabilir.

*Migrende kullanım*

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

PANADOL MİGRESTOP migrende epizodik olarak, 3 güne kadar kullanılabilir.

PANADOL MİGRESTOP baş ağrısı veya migren için günde 6 tablettten (1500 mg parasetamol, 1500 mg asetilsalisilik asit ve 390 mg kafein) daha fazla kullanılmamalıdır.

Doktor tarafından önerilmediği takdirde belirtilenden daha uzun süreli veya daha yüksek dozda PANADOL MİGRESTOP kullanılmamalıdır.

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

**Uygulama şekli:**

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

PANADOL MİGRESTOP 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 PANADOL MİGRESTOP şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır ve hafif ve orta dereceli böbrek ve karaciğer hastalarında dikkatli olunmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

PANADOL MİGRESTOP'un çocuk ve adölesanlarda kullanımının etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır. Bu sebeple kullanımı önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

PANADOL MİGRESTOP, genel tıbbi yaklaşımlara göre, yaşlılarda, özellikle düşük vücut ağırlıklı yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

PANADOL MİGRESTOP,

- Parasetamol, asetil salisilik asit veya kafeine veya Bölüm 6.1'de listelenen 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
- Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı ya da kardiyak aritmi
- Disülfiram ile kronik alkolizm tedavisi
- Antidepresan (lityum karbonat dahil), anksiyolitik (klozapin dahil) ve sedatif ilaç kullanımı ya da anksiyete bozukluğu
- Efedrin kullanımı
- Teofilin kullanımı
- Aktif gastrik ya da intestinal ülser, gastrointestinal kanama ya da perforasyon ve peptik ülser öyküsü olan hastalarda
- Hemofili ya da diğer hemorajik bozukluklar

- Yakın zamanda cerrahi operasyon (diş operasyonu gibi küçük işlemler dahil) geçirdiyseniz ya da 7 gün içinde bir operasyon geçirecekseniz
- 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

##### Genel:

- PANADOL MİGRESTOP asetilsalisilik asit veya parasetamol içeren diğer ürünlerle birlikte alınmamalıdır.
- Diğer akut migren tedavilerinde olduğu gibi, daha önce migren tanısı almayan hastalarda şüphe edilen bir migreni tedavi etmeden önce ve atipik semptomlarla gelen migren hastalarında diğer potansiyel ciddi nörolojik sorunların olmadığından emin olunmalıdır.
- Migren ataklarının >%20'sinde kustuğunu veya >%50'sinde yatak istirahatine ihtiyaç duyduğunu bildiren hastalar PANADOL MİGRESTOP kullanmamalıdır.
- 2 tablet PANADOL MİGRESTOP kullanımından sonra migren ağrısında azalma olmayan hastalar, doktora danışmalıdır.
- Baş ağrısı için herhangi bir ağrı kesici tipinin uzun süre kullanımı durumu kötüleştirebilir. Böyle bir durum yaşıyorsa veya durumdan şüpheleniliyorsa, tedavi durdurulmalı ve doktora danışılmalıdır. İlacın aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı tanısından, 3 aydan daha uzun süre aşırı ilaç kullanımı olan kronik baş ağrısı (ayda 15 gün veya daha fazla) durumunda şüphelenilmelidir. Bu nedenle, bu ürün 3 aydan daha uzun süre ve ayda 10 günden daha fazla kullanılmamalıdır.
- Dehidratasyon riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (hastalık, diyare, büyük cerrahi operasyonlarda önce veya sonra)
- PANADOL MİGRESTOP, farmakodinamik özellikleri nedeni ile enfeksiyon semptomlarını gizleyebilir.

##### Asetilsalisilik asite bağlı:

- Asetilsalisilik asitin, selektif siklooksijenaz-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere diğer sistemik NSAID'lerle birlikte kullanımından, ilave istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
- Düşük dozlarda asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltır. Bu nedenle ürik asit atılımı azalmış olan hastalarda gut atakları yaşanabilir. PANADOL MİGRESTOP, gut, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, dehidrasyon, kontrol edilemeyen hipertansiyon ve diabetes mellitus hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.
- Asetilsalisilik asidin, hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliğini ve böbrek yetmezliğini şiddetlendirebilecek sodyum ve su tutulumuna neden olduğu bilinmektedir.

- Asetilsalisilik asit hemoliz veya hemolitik anemiye sebep olabileceğinden, PANADOL MİGRESTOP şiddetli glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek doz kullanım, ateş veya akut enfeksiyon gibi faktörler hemoliz riskini artırabilir.
- Uygulamadan sonra yaklaşık 4-8 gün boyunca asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisi devam ettiği için, PANADOL MİGRESTOP cerrahi operasyonlar (küçük cerrahi operasyonlar, örneğin diş çekilmesi gibi) sırasında ve sonrasında artmış kanama eğilimine neden olabilir.
- PANADOL MİGRESTOP, doktor gözetiminde olmadan antikoagülan veya trombosit agregasyonunu inhibe eden diğer ilaçlarla birlikte alınmamalıdır
- Hemostaz sorunu olan hastalar dikkatle izlenmelidir. Metroraji veya menoraji durumunda dikkatli olunmalıdır.
- PANADOL MİGRESTOP alan hastalarda gastrointestinal (GI) kanama veya ülser ortaya çıkarsa kullanım derhal sonlandırılmalıdır. Ölümcül olabilecek GI kanama, ülser veya perforasyon, tüm NSAID'ler ile bildirilmiştir. Ciddi GI olay öyküsü veya uyarı semptomları olsun ya da olmasın, tedavinin herhangi bir zamanında gelişebilir. Genellikle yaşlılarda daha ciddi sonuçlar doğurmaktadır. GI kanaması riski, alkol, kortikosteroidler ve NSAID'ler ile artabilir.
- PANADOL MİGRESTOP, bronkospazmı artırabilir ve astım alevlenmelerini (analjezik intoleransı / analjezik-astımı) veya diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları tetikleyebilir. Risk faktörleri bronşiyal astım, mevsimsel alerjik rinit, burun polipleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya solunum yolunun kronik enfeksiyonlarıdır (özellikle alerjik rinit benzeri semptomlarla bağlantılı ise). Bu aynı zamanda diğer maddelere alerjik reaksiyonlar (örneğin deri reaksiyonları, kaşıntı, ürtiker) gösteren hastalar için de geçerlidir. Bu hastalarda özel önlemlerin alınması önerilmektedir (acil duruma hazırlık).
- Asetilsalisilik asit ürtiker, yüzde şişme, astım (hırıltı) ya da şok dahil şiddetli alerjik reaksiyonlara neden olabilir.
- Asetilsalisilik asit ile Reye sendromu arasında muhtemel bir ilişki olduğu için, özellikle belirtilmediği sürece, 18 yaşın altındaki çocuklara ve ergenlere PANADOL MİGRESTOP verilmemelidir. Reye sendromu, beyini ve karaciğeri etkileyen, ölümcül olabilen, çok nadir görülen bir hastalıktır. Bu nedenle su çiçeği veya grip benzeri belirtiler gösteren çocuklar bu ürünü kullanmamalıdır. Bu ürünü kullanırken bulantı ve kusma ile birlikte davranış değişiklikleri gelişirse hasta doktora başvurulmalıdır; çünkü bu belirtiler seyrek görülen ama ciddi bir hastalık olan Reye sendromunun erken belirtileri olabilir.
- Asetilsalisilik asit, levotiroksin (T4) veya tri-iodotironin (T3) konsantrasyonlarını etkileyebileceği için, tiroit fonksiyon testlerinin yanlış bir şekilde düşük çıkmasına sebep olabilir.

### **Parasetamole bağlı:**

- PANADOL MİGRESTOP, renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu veya alkol bağımlılığı olan hastalara dikkatli kullanılmalıdır.
- Parasetamolün toksisite riski, diğer potansiyel hepatotoksik veya karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen ilaçlar (örn., Rifampisin, izoniazid, kloramfenikol, hipnotikler ve fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin dahil antiepileptikler) kullanan hastalarda artabilir. Alkol bağımlılığı öyküsü olan hastalar, hepatik hasar açısından özellikle risk taşımaktadır.
- Hastalar, parasetamol doz aşımına bağlı şiddetli karaciğer hasarı riski nedeniyle, parasetamol içeren diğer ürünleri aynı anda almamaları yönünde uyarılmalıdır.
- PANADOL MİGRESTOP kullanırken alkollü içecek kullanımında kaçınılmalıdır, çünkü alkol kullanımı parasetamol ile kombine olarak karaciğer hasarına neden olabilir. Parasetamol alkol bağımlılığı olan hastalara dikkatli kullanılmalıdır.
- 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.
- Yüksek anyon açıklı metabolik asidoz riskinin artması nedeniyle, özellikle ciddi böbrek yetmezliği, sepsis, malnütrisyon ve glutasyon eksikliğinin diğer kaynakları (örn. kronik alkolizm) olan ve günlük maksimum dozda parasetamol kullanan hastalarda parasetamolün flukloksasilin ile eş zamanlı uygulanması durumunda dikkatli olunması önerilir. İdrarda 5-oksoprolinin ölçümü de dahil olmak üzere yakın izleme önerilir.
- Parasetamolu ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.
- Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.
- Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir. Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutasyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

- Sepsis gibi glutatyon eksikliği olan hastalarda, parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini arttırabilir. Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini arttırabilir. Metabolik asidoz belirtileri şunlardır:
  - Derin, hızlı, ve zorlanarak nefes alıp vermek
  - Mide bulantısı ve kusma
  - İştahsızlık
- Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.
- Glutatyon seviyesi azalmış, düzenli olarak alkol kullanan, anoreksik, düşük vücut kütle indeksi olan, sepsisi olan ya da beslenme yetersizliği/bozukluğu olan kişilerde karaciğer fonksiyon bozukluğu/ hasarı tespit edilmiştir. Bu durumlar mevcutsa dikkatli kullanılmalıdır.
- Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.
- Aşağıdaki durumlarda özel önlem alınmalıdır (dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması):
  - Gilbert Sendromu (glukuronil transferaz eksikliğine bağlı düzensiz selim ikter)
  - Hematopoietik disfonksiyon
- Hasta, doktor tarafından başka şekilde belirtilmedikçe ağrı kesicilerin düzenli olarak uzun süreli kullanılmaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Baş ağrısının tedavisi amacıyla sürekli ağrı kesici kullanılması, kronik baş ağrılarına neden olabilir.

#### **Kafeine bağlı:**

- PANADOL MİGRESTOP, gutu, hipertiroidisi ve aritmisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Fazla kafein, tedirginlik, sinirlilik, uykusuzluk ve zaman zaman hızlı kalp atımına neden olabileceğinden, hasta PANADOL MİGRESTOP ile birlikte kafein içeren ürünleri sınırlı miktarda kullanmalıdır.

#### **Diğer uyarılar**

- Hastalar önerilen dozu aşmamaları konusunda uyarılmalıdırlar. PANADOL MİGRESTOP doktor tavsiyesi olmaksızın ağrı için 10 gün, ateş için 3 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.
- Semptomlar devam eder veya kötüleşirse ya da yeni semptomlar ortaya çıkarsa hastalar doktora danışmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

- Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 18 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.

**Alkol uyarısı:** Parasetamol ve asetilsalisilik asit kombinasyonu, alkol ile birlikte kullanıldığında karaciğer hasarı ve mide kanamasına neden olabileceğinden PANADOL MİGRESTOP kullanılırken alkollü içeceklerden kaçınılmalıdır. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gereklidir. Bu nedenle günde 3 bardak veya daha fazla alkollü içecek tüketen hastalar, PANADOL MİGRESTOP kullanmadan önce doktora danışmalıdırlar.

**Kafein uyarısı:** Önerilen PANADOL MİGRESTOP 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.

PANADOL MİGRESTOP, tablet başına 0.03 mg benzoik asit içerir. Benzoik asit yeni doğan bebeklerde (4 haftaya kadar) sarılığı artırabilir.

#### 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 güvenlik ile ilgili bir etkileşim yoktur.

##### Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit ile kombinasyon	Olası sonuç
Diğer non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar	Gastrointestinal ülser ve hemoraji riskini sinerjik etkilere bağlı olarak artırır. 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 artırır. 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 artırabilir. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Trombolitikler	Kanama riskini artırır. 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 artırır. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Trombosit agregasyon inhibitörleri (tiklodipin, clopidogrel, silositazol)	Kanama riskini artırır. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Selektif serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI)	Asetilsalisilik asit ile birlikte kullanıldığında koagülasyon ya da trombosit fonksiyonlarına etki ederek genel olarak kanama ve özellikle gastrointestinal kanama görülmesini artırır. Bu nedenle, birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
Fenitoin	Asetilsalisilik asit fenitoin serum düzeylerini artırır. 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. NSAİ ilaçlar, özellikle dehidrate hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Eğer bir diüretik asetilsalisilik asit ile eş zamanlı uygulanırsa, hastanın yeterli hidrasyonu sağlandığından emin olunmalı ve 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.
Ürikozürükler (ör. probenesid, sülfipirazon)	Asetilsalisilik asit tubuler resorpsiyonun inhibisyonuna bağlı olarak bu ilaçların aktivitesini azaltabilir. Ürikozürükler asetilsalisilik asit düzeylerinin artmasına yol açabilir.



Metotreksat $\leq$ 15 mg/hafta	Diğer tüm NSAİ ilaçlar gibi asetilsalisilik asit de metotreksatın tubuler sekresyonunu azaltarak plazma konsantrasyonlarını ve toksisitesini artırır. 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 artırır. Bu nedenle yüksek dozda salisilat kullanılması durumunda antidiyabetik ilaçların dozları azaltılabilir. Kan glukoz artışlarının kontrol edilmesi önerilir.
Alkol	Gastrointestinal kanama riskini arttıracığından 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 antiepileptikler)	Parasetamolün artan toksisitesi nedeniyle zararsız dozlarda bile karaciğer hasarına yol açabilir. Bu nedenle karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Birlikte kullanımları önerilmez.
Kloramfenikol	Parasetamol, kloramfenikolün plazma konsantrasyonlarını yükseltme riskini arttırabilir. Eş zamanlı kullanım önerilmez.
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.
5-hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri (tropisetron ve granisetron)	Farmakodinamik etkileşim ile parasetamolün analjezik etkisini tamamen baskılayabilir.

St. John's Wort (Hypericum perforatum –sarı kantaron)	Parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir. Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.
Oral antikoagülanlar	Parasetamolün bir haftadan fazla tekrarlanan kullanımı antikoagülan etkisini artırır. Parasetamolün sporadik dozlarının anlamlı bir etkisi yoktur.
Propantelin ya da diğer mide boşalmasını yavaşlatan ajanlar	Bu ajanlar parasetamol absorpsiyonunun geciktirir; hızlı ağrı azalması gecikebilir ya da azalabilir.
Metoklopramid ya da diğer gastrik boşalmayı hızlandıran ajanlar	Bu aktif madde parasetamol absorpsiyonunu hızlandırarak analjezi etkinliğini artırır ve analjezinin süresini azaltır.
Kolestiramin	Parasetamol absorpsiyonunu azaltır. Bu nedenle maksimum analjezik etkiye ulaşmak için parasetamol 1 saat içinde verilmemelidir.
Flukloksasilin	Parasetamol flukloksasilin ile eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır çünkü eş zamanlı alım yüksek anyon ile ilişkilendirilmiştir.

### 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. Oral kontraseptifler, simetidin ve disülfiram kafein metabolizmasını yavaşlatır; barbitüratlar ve sigara ise hızlandırır. Kafein, teofilinin eliminasyonunu azaltır.
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. Fenitoin kafein klerensini iki katına çıkarırken kafein fenitoin metabolizmasını etkilemez. Pipemidik asit klerensini azaltarak, kafeinin etkisini artırır.
Klozapin	Olasılıkla hem farmakokinetik hem de farmakodinamik mekanizmalarla kafein, klozapin serum düzeylerini artırır. Klozapin serum düzeyleri izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez.

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

Kafein fenilpropanolaminin taşıkardik etkisini artırabilir.

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

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

Monoamin oksidaz inhibitörleri kafeinin uyarıcı etkisini artırabilir.

Metoksalen kafein klerensini azaltır ve kafeinin etkisini artırabilir.

Kafein doğal olarak çay, kahve, çikolata ve bazı gazlı içeceklerde bulunur ve önerilen günlük dozun (520 mg/gün; 8 tablet) üzerine çıkılması olasıdır. Bu nedenle önerilen dozun asılmaması için diyet ve diğer ilaçlardan alınan kafein miktarı dikkate alınmalıdır. Yüksek doz kafein insomni, huzursuzluk, anksiyete, irritabilite, baş ağrısı, gastrointestinal yakınmalar ve palpasyon gibi kafein ile ilişkili istenmeyen etki riskini artırır.

#### **Laboratuvar testleri ile etkileşim**

- Asetilsalisilik asit, yüksek dozlarda, çeşitli klinik-kimyasal laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir.

- Parasetamol alınması, laboratuvarında fosfotungstik asit yöntemiyle ürik asit tayinini ve glukoz oksidaz/peroksidaz yöntemi ile kan glukozu tayinini etkileyebilir.
- Kafein, adenozin ve dipiridamolün miyokardial kan akımına etkilerini zayıflatabilir, bu nedenle miyokardial görüntüleme test sonuçlarını etkileyebilir. Miyokard görüntüleme testlerinden 24 saat önce kafein kullanılmamalıdır.

#### **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 kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

PANADOL MİGRESTOP kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. 3. trimesterde kontrendikedir.

PANADOL MİGRESTOP'un gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Uterusta asetilsalisilik asite maruz kalma, kalıcı pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein kombinasyonu ile hayvan çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

##### **Asetilsalisilik asit**

Asetilsalisilik asitin, doktor tarafından yönlendirilmediği sürece, gebeliğin 3. trimesterinde kullanılmaması özellikle önemlidir (bkz. Bölüm 4.3) ve gebeliğin ilk 2 trimesterinde ayında dikkatli kullanılmalıdır.

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, hamileliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, erken gebelikte bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük, kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinde artış olduğunu göstermektedir. Riskin doz ve tedavi süresi ile arttığına inanılmaktadır. Hayvanlarda, bir prostaglandin sentez inhibitörünün uygulanmasının, implantasyon öncesi ve sonrası kayıpların ve embriyo fetal ölümünün artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, organogenetik dönemde bir prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidansında artış bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, açıkça gerekli olmadıkça asetilsalisilik asit verilmemelidir. Asetilsalisilik asit, gebe kalmaya çalışan bir kadın tarafından veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılıyorsa, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

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.

*Parasetamol:* Hamile kadınlara ilişkin büyük miktarda veri, ne malformatif ne de fetal/neonatal toksisiteye işaret etmektedir. Rahimde parasetamole maruz kalan çocuklarda nörogelişime ilişkin epidemiyolojik çalışmalar yetersiz sonuçlar göstermektedir. Klinik olarak ihtiyaç duyulursa gebelik sırasında parasetamol kullanılabilir ancak mümkün olan en kısa sürede ve mümkün olan en düşük sıklıkta etkili en düşük dozda kullanılmalıdır.

*Kafein:* Uzun süreli yüksek miktarda kafein alımının hamile kadınlarda kendiliğinden düşük veya erken doğuma yol açabileceğine dair kanıtlar vardır. Klinik dışı çalışmalar çok yüksek dozlarda üreme toksisitesini göstermiştir.

## **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 platelet fonksiyonları üzerine advers etki (hafif kanama) potansiyeli olabilir. Asetil salisilik asit kullanımı ile Reye sendromu gelişmesi riski vardır.

PANADOL MİGRESTOP'un emzirme döneminde kullanılması kontrendikedir.

## **Üreme yeteneği / Fertilitite**

### **Asetilsalisilik asit**

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

### **Parasetamol**

Parasetamolün oral kullanımı hakkında yapılan üreme çalışmalarından derlenen verilerde herhangi bir malformasyon veya fenotoksisite bulgusu saptanmamıştır. Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezini inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilitite üzerindeki etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

### **Kafein**

Bazı çalışmalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ve ilaçların ve kafeinin fertilitite üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

PANADOL MİGRESTOP'un araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bazı hastalarda parasetamol ve kafein kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. 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**

PANADOL MİGRESTOP'ın migren, baş ağrısı veya diş çekimi ile ilişkili diş ağrısı tedavisindeki etkinliği ve güvenliği üzerine, PANADOL MİGRESTOP ile tedavi edilen 4809 kişiyi kapsayan 16 tek dozlu klinik çalışmadan ve pazarlama sonrası spontan raporlardan aşağıdaki advers reaksiyonlar elde edilmiştir. Aşağıda yer alan advers reaksiyonlar, en azından muhtemelen PANADOL MİGRESTOP uygulamasıyla ilgili olduğu düşünülen reaksiyonlardır ve MedDRA Sistem Organ Sınıflandırmasında azalan sıklık sırasına göre listelenmiştir. Spontan raporlama sisteminden kaynaklanan advers reaksiyonların sıklıkları güvenilir bir şekilde belirlenememekte ve bu nedenle bilinmemektedir.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

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).

Kafeinin günlük 520 mg'a kadar kullanımında sağlıklı kişilerde herhangi bir istenmeyen etki tespit edilmez. Ancak kafeine hassas veya kafein kullanmayan kişilerde yüksek dozlarda kullanımı bazı istenmeyen etkilere yol açabilir. Bunlar: tremor, insomnia, iritabilite, sinirlilik, anksiyete, baş ağrısı, kulak çınlaması, aritmi ve taşikardi, diürez, gastrointestinal rahatsızlıklar ve hızlı solunumdur. Kafein doz aşımına bağlı bu semptomların, parasetamol doz aşımına bağlı karaciğer toksisitesi ile ilişkili olabileceği de gözönünde bulundurulmalıdır.

Bu istenmeyen etkilerin görüldüğü kişiler PANADOL MİGRESTOP veya kafein içerikli diğer ilaçların kullanımını durdurmalarıdır.

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

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Seyrek: Farenjit

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık\*, anaflaktik reaksiyonlar

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

Bilinmiyor: Uzamış kanama süresi, trombositopeni, ekimoz

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: İştahta azalma

Bilinmiyor: Sıvı ve sodyum retansiyonu

### **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

Bilinmiyor: Geçici işitme kaybı

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aritmi

Bilinmiyor: Palpitasyon

### **Vasküler hastalıkları**

Seyrek: Al basması (flushing), periferel vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon

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

Seyrek: Epitaksi, hipoventilasyon, burun akıntısı

Bilinmiyor: Dispne, astım, bronkospazm

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Mide bulantısı, karında rahatsızlık

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, diyare, kusma

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

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

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Bilinmiyor: Hepatik yetmezlik, karaciğer enzimlerinde artış, Reye sendromu (bkz 4.4)

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

Bilinmiyor: Eritem, döküntü (rash), anjiyoödem,

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

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

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Renal bozukluk, kanda yükselmiş ürik asit seviyeleri

#### **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

\*Rinit de dahil

Çok seyrek olarak ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir.

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.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

##### Asetil salisilik asit ile bağlantılı:

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 ile bağlantılı:**

Doz aşımı (yetişkinlerde toplam >10 g veya bir alımda >150 mg/kg) hepatik sitolizi tetikleyebilir ve bu da tam ve geri dönüşü olmayan nekroza (karaciğer yetmezliği, metabolik asidoz, böbrek yetmezliği) ve sonunda komaya ve muhtemelen ölüme yol açabilir. . Daha seyrek olarak renal tübüler nekroz gelişebilir. Doz aşımının erken belirtileri (çok yaygın olarak bulantı, kusma, anoreksi, solukluk, uyuşukluk ve terleme) genellikle ilk 24 saat içinde geçer.

Abdominal ağrı karaciğer hasarının ilk belirtisi olabilir. Genelde 24-48 saat hatta bazen ilacın alımından 4-6 gün sonra gecikmiş olarak görülebilir. Karaciğer hasarı genelde kullanımdan 72-96 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır. Glikoz metabolizma bozuklukları ve metabolik asidoz görülebilir. Akut tübüler nekrozlu akut böbrek yetmezliği, ciddi karaciğer hasarı olmasa bile gelişebilir. Kardiyak aritmiler ve pankreatit bildirilmiştir.

Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampisin ve sarı kantaron gibi enzim indükleyici tıbbi ürünler alırken veya alkol kötüye kullanımı öyküsü olan veya yetersiz beslenmeden muzdarip hastalar yüksek risk altında kabul edilir.

**Doz aşımı tedavisi:**

Hastanın son bir saat içinde 150 mg/kg'dan fazla parasetamol aldığından şüpheleniliyorsa, tekrarlayan dozlarda aktif kömür oral yoldan verilmelidir. Bununla birlikte, asetilsistein veya metionin ağızdan verilecekse, panzehirin emilimini azaltmasını önlemek için kömürün mideden temizlenmesi en iyisidir.

## **Panzehir**

N-asetilsistein, yuttuktan sonra mümkün olan en kısa sürede intravenöz veya oral yoldan uygulanmalıdır. Doz aşımından sonraki ilk 8 saat içinde en etkilidir. Panzehirin etkisi bundan sonra giderek azalır. Bununla birlikte, yuttuktan 24 saat sonrasına kadar tedavinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Metionin, parasetamol doz aşımının alınmasından sonraki ilk 10 saat içinde en etkilidir. Metionin ile tedavi, alımdan 10 saat sonra başlanırsa, karaciğer hasarı daha sık ve şiddetlidir.

Kusma veya aktif kömür ile oral absorpsiyon azalabilir.

### Kafein ile bağlantılı:

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; salisilik asit ve türevleri

ATC kodu: N02BA51

#### **Etki mekanizması:**

Parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafeinden oluşan kombinasyonda parasetamol hem analjezik hem antipiretik etki sağlarken, asetilsalisilik asit trombosit agregasyonunu inhibe etmez. Siklooksijenaz (COX) enzimlerini geri dönüşümsüz inhibe ederek araziidonik asitten prostoglandin ve tromboksan sentezini inhibe eder ve buna bağlı olarak analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etki sağlar. Kafein ise asetilsalisilik asit ve parasetamolün antinosiseptif etkilerini artırır.

#### **Farmakodinamik etkiler**

##### **Asetilsalisilik asit**

Asetilsalisilik asit, esas olarak periferik dokularda siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla inflamatuvar mediatörlerin inhibisyonuna bağlı olarak antiinflamatuvar bir maddedir. Periferik dokularda siklooksijenaz yolunun bu şekilde baskılanması, asetilsalisilik asitin birincil yan etkisi mide tahrişine yol açabilir.

Düşük dozlarda asetilsalisilik asit, trombosit siklooksijenazı (COX-1) geri dönüşümsüz şekilde inhibe ederek trombosit agregasyonunu etkiler. Bu etki trombosit ömrü boyunca devam eder ve trombosit agregasyon faktörü olan tromboksan A2'nin oluşumunu engeller. Daha yüksek dozlarda (150-300 mg/gün'den fazla), asetilsalisilik asit endotel hücrelerinde arteriyel vazodilatör olan ve trombosit agregasyonunu inhibe eden prostaglandin I2'nin (prostasiklin) siklooksijenaza bağımlı

oluşumunu geri dönüşümlü olarak inhibe eder, ancak aspirinin insanda trombojenik etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur.

### **Parasetamol**

Parasetamol için merkezi etki mekanizmaları önerilmiştir ve periferik dokular farklı şekilde etkilenebilir. Gastrointestinal sistemdeki koruyucu prostaglandinler için parasetamolün yalnızca hafif bir inhibitör etkisi rapor edilmiştir.

### **Kafein**

Kafein, parasetamol ve asetilsalisilik asitin analjezik etkisini artırır ve analjezik etkinin başlama süresini kısaltır.

### **Migren çalışmaları**

PANADOL MİGRESTOP tabletlerinin akut migren ataklarının tedavisinde etkililiği 3 tek doz, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ve 2 tek doz, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü çalışmada, bir tanesi ibuprofen 400 mg'a karşı ve diğeri sumatriptan 50 mg'a karşı etkinliğini doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda tek doz PANADOL MİGRESTOP 2 tabletten (500 mg asetilsalisilik asit, 500 mg parasetamol, 130 mg kafein) oluşuyordu.

Üç plasebo kontrollü çalışmada, PANADOL MİGRESTOP, ilaçla tedavi edilen hastalarda dozdan 2 saat sonra migren ağrısı yoğunluğunu hafif veya hiç yok olacak şekilde azaltmada plasebodan üstündü. Migren ağrısı gibi migren semptomlarını 30 dakika içinde gidermeye başlamıştır.

Plasebo ve aktif kontrollü bir çalışmada, migren tedavisinde PANADOL MİGRESTOP ve ibuprofen (2 tablet ibuprofen 200 mg) karşılaştırılmıştır. PANADOL MİGRESTOP'un dozdan 2 saat sonra başlayarak ibuprofen'den önemli ölçüde daha fazla ağrı kesici sağladığı ve 20 dakika daha hızlı klinik olarak anlamlı ağrı kesici sağladığı gösterilmiştir.

Başka bir plasebo ve aktif kontrollü pilot çalışmada, migrenin erken tedavisi için PANADOL MİGRESTOP, sumatriptan 50 mg ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada PANADOL MİGRESTOP'un 4 saatlik tedavi süresi boyunca migren ağrısı yoğunluğunu azaltmada 50 mg sumatriptandan önemli ölçüde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Sumatriptan 50 mg'ın bu değişkene göre plasebodan üstün olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı derecede olmadığı gösterilmiştir.

Ayrı bir plasebo ve aktif kontrollü pazarlama sonrası çalışmada, PANADOL MİGRESTOP'un 100 mg sumatriptandan aşağı olmadığı gösterilmemiştir. Bununla birlikte, migrenin akut tedavisinde, PANADOL MİGRESTOP 24 saat boyunca ağrı ve semptomlarda rahatlama sağlamıştır.

Genel olarak, PANADOL MİGRESTOP'un etkililiği, baş ağrısı, mide bulantısı, ışığa ve sese duyarlılık ve fonksiyonel yetersizlik gibi migren semptomlarının giderilmesinde kanıtlanmıştır.

## **Baş ağrısı çalışmaları**

PANADOL MİGRESTOP tabletlerin etkinliği, epizodik gerilim tipi baş ağrısının tedavisinde 4 bağımsız, çok merkezli, çift kör, parasetamol 1000 mg ve plasebo kontrollü çapraz çalışmada incelenmiştir. Tüm bu çalışmalarda, gözlem süresi boyunca ağrı yoğunluğu ve rahatlamanın tüm etkinlik ölçümleri açısından PANADOL MİGRESTOP'un plasebo ve aktif karşılaştırıcılardan (mono-maddeler) tutarlı bir şekilde üstün olduğu gösterilmiştir.

Başka bir çok merkezli, çift kör, gerilim tipi baş ağrısı klinik denemesi, PANADOL MİGRESTOP, plasebo ve 400 mg ibuprofen arasındaki analjezi başlangıcını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, PANADOL MİGRESTOP ile tedavi edilen denekler, 15 dakikadan 4 saate kadar plasebo ile tedavi edilen deneklerden önemli ölçüde daha fazla ağrı rahatlama bildirdiler. Bu bulgu hem Ağrı Giderici hem de Yanıtlayıcılar son noktalarında belirgin olmuştur.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### **Asetilsalisilik asit**

**Emilim:** Asetilsalisilik asit, oral uygulamadan sonra gastrointestinal (GI) kanalda tamamen emilir. Asetilsalisilik asit dozunun yaklaşık %70'i değişime uğramadan dolaşıma ulaşır; geri kalan %30'luk kısım ise gastrointestinal sistem, karaciğer veya plazmadaki esterazlar tarafından emilme sırasında salisilik asite hidrolize edilir. Salisilatın doruk plazma konsantrasyonuna tek dozlarla 1-2 saatte ulaşılır. Yiyecekler hızı azaltır ancak emilimin boyutunu azaltmaz.

**Dağılım:** Salisilik asit, merkezi sinir sistemi (MSS) dahil olmak üzere vücuttaki tüm dokulara ve sıvılara dağılır. En yüksek konsantrasyonlar; plazma, karaciğer, renal korteks, kalp ve akciğerlerde bulunur. Asetilsalisilik asit ve salisilik asit kısmen serum proteinlerine ve esas olarak albümine bağlanır. Salisilatın protein bağlanması konsantrasyona bağlıdır, yani doğrusal değildir. Düşük konsantrasyonlarda (< 100 mikrogram/mililitre (mcg/mL)) plazma salisilatının yaklaşık yüzde 90'ı albümine bağlanırken, daha yüksek konsantrasyonlarda (> 400 (mcg/mL)) yalnızca yaklaşık %40-70'i bağlanır.

Salisilik asit plasentayı ve anne sütüne geçer.

**Biyotransformasyon:** Asetilsalisilik asit, plazmada salisilik asite hidrolize edilir (yarılanma ömrü 15-20 dakikadır), bu yüzden asetilsalisilik asitin plazma seviyeleri, dozlamadan 1-2 saat sonra esasen tespit edilemez. Salisilik asit öncelikle karaciğerde glisin, salisil fenolik glukuronid ve salisil asil glukuronid ile glukuronik asit ve bir takım minör metabolitlerle konjuge edilerek salisilürik asit oluşturmak üzere konjuge edilir. 1 g asetilsalisilik asit dozunun ardından, salisilik asidin ortalama yarı ömrü yaklaşık 6 saattir. Salisilat metabolizması doyurulabilir niteliktedir ve karaciğerin hem salisilürik asit hem de fenolik glukuronid oluşturma yeteneğinin sınırlı olması nedeniyle yüksek serum konsantrasyonlarında toplam vücut klerensi azalır. Salisilatın yarı ömrü doza göre değişir. Toksik dozların (10-20 gram (g)) ardından plazma yarı ömrü 20 saatin üzerine çıkarılabilir.

Eliminasyon: Salisilik asit ve metabolitleri böbrekler yoluyla atılır. Değişmemiş ilacın renal atılımı idrar pH'ına bağlıdır. İdrar pH'ı 5'ten 8'e yükseldikçe, uygulanan dozun daha büyük bir kısmı serbest salisilik asit olarak elimine edilir ve serbest salisilatın renal klerensi yüzde 5'ten yüzde 80'e çıkar. Terapötik dozları takiben idrarla yaklaşık yüzde 10'u salisilik asit, yüzde 75'i salisilürik asit ve yüzde 10'u fenolik ve yüzde 5'i salisilik asitin asil glukuronidleri olarak atılır.

### **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: Karaciğerde metabolize edilir ve glukuronid ve sülfat konjugatları olarak büyük ölçüde idrar ile atılır.

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.

Eliminasyon: %5'ten azı değişmemiş parasetamol olarak atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 1 ila 4 saat.

### **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. 30 dakika içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. 5 mg/kg'lık oral dozdan sonra 30-40 dakika içinde Cmaks'a ulaşılır. Kafeinin dağılım hacmi 0.5 l/kg'dır. Kafein plasentayı asabilir ve anne sütüne geçebilir.

Biyotransformasyon:

Presistemik metabolizmaya dair bir kanıt yoktur. Yetişkinlerde eliminasyon hemen hemen tamamen karaciğerde metabolizasyon yoluyla. Kafeinin idrarla atılan ana metabolitleri 1-metilürik asit, 1-metilksantin ve 5-asitilamin-6-amino-3metilurasil'dir.

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 metilürük asit ve 5-asetilamino-6-formilamino-3-metilurasildir (AMFU).

### **Kombinasyon**

PANADOL MİGRESTOP 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.

Asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafeinin sabit kombinasyonuna ilişkin farmakokinetik veriler, tek başına maddelerin her biri için veya her bir analjeziğin kafein ile kombinasyonu için oluşturulan farmakokinetik profillerle uyumludur.

Asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein arasındaki kritik ilaç-ilaç etkileşimleri ya da bunların kombine kullanımları nedeniyle diğer tıbbi ürünlerle artan etkileşim riski bilinmemektedir. PANADOL MİGRESTOP'un farmakokinetiğine ilişkin bulgular beklendiği gibi olmuştur ve 3 aktif madde arasında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Asetilsalisilik asit**

Kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde asetilsalisilik asit için oral uygulamadaki akut toksisitesi (DL<sub>50</sub>) 920-4000 mg/kg'dır. Toksisitenin en önemli belirtileri hemoraji ve gastrik ülser olmuştur. Asetilsalisilik kullanan hayvanlarda yapılan klinik öncesi çalışmalar, gastrointestinal mukoza üzerindeki etkiler ve yüksek dozlarda böbrek hasarı dışında organ toksisitesi göstermemiştir. Asetilsalisilik asit ne mutajenik ne de kanserojendir. Salisilatların bazı hayvan türlerinde (örn. kalp ve iskelet malformasyonları, orta hat kusurları) maternal olarak toksik dozlarda teratojenik etkileri olduğu bulunmuştur. Prenatal maruziyetten sonra yavrularda implantasyon bozukluğu, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve öğrenme kapasitesinin bozulması raporları olmuştur.

#### **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<sub>50</sub>) 760-3900 mg/kg'dır. Toksisitenin en önemli belirtileri karaciğer lezyonlarıdır.

Klinik öncesi veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenisite veya üreme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak terapötik olarak ilgili dozlarda insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Doz aşımı ciddi hepatotoksisiteye neden olabilir.

## Kafein

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

Klinik öncesi veriler, genotoksisite, karsinojenisite ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Yüksek maternal toksik doz seviyesinde, kafein hayvan çalışmalarında teratojenik etkiler de göstermiştir. KÜB'ün diğer ilgili bölümlerinde halihazırda dahil edilenlere ek olarak, reçeteyi yazan kişiyle ilgili klinik öncesi veriler yoktur. İnsanlarda hamilelik ve emzirme döneminde kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.3 ve 4.6'ya bakın.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Hidroksipropilselüloz, mikrokristalin selüloz, stearik asit, hipromelloz, titanyum dioksit (E171), propilen glikol, benzoik asit (E210), 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GlaxoSmithKline Tüketici Sağlığı A.Ş.

Levent, Şişli / İSTANBUL

Tel : 0 212 339 44 00

Faks : 0 212 339 45 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/131

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

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2016

Son ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

Bu kısa ürün bilgisi ... tarihinde onaylanmıştır.