Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/18/panalgine-300-mg-50-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N02BE51

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PANALGİNE 300 mg/150 mg/30 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler):

Parasetamol	300 mg
Propifenazon	150 mg
Kafein	30 mg

Yardımcı Maddeler:
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Beyaz renkte, düz, bir yüzünde kırılma çizgisi bulunan diğer yüzünde "PANALGİNE" yazılı yuvarlak tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Hafif ve orta şiddetli ağrıların semptomatik tedavisinde kullanılır.
Baş ağrısı, diş ağrısı, adet ağrısı, ameliyat sonrası ağrı gibi ağrıları gidermek için kullanılır. Üst solunum yollarının akut inflamasyonu ile ilişkili ağrı ve ateşi hafifletmek için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:
Bir defada verilecek doz: Erişkinler: 1-2 tablet
Tek doz 4-6 saatlik aralıklarla tekrarlanabilir.

Gerektiğinde 24 saat içinde üç tek doza kadar alınabilir.

PANALGİNE, 1 haftaya kadar ve belirtilen önerilen dozlarda analjezik olarak kullanılabilir.

Bu süre veya fayda aşılırsa hastanın yarar-risk dengesinin dikkatlice düşünülmesi gerekir.
Genel olarak, ürünün akut veya tekrarlayan kısa süreli ağrılı durumlarda kısa süreli uygulanması önerilir.

Maksimum günlük 4 gram parasetamol dozu aşılmamalıdır.

Hekim önerisi yoksa 3 ardışık günden fazla kullanılmamalıdır. Ağrı süresi 5 günü aşar ya da ateş 3 günden fazla sürerse ya da artarsa ve/veya başka belirtiler ortaya çıkarsa doktor veya eczacıya danışmadan tedaviye devam edilmemelidir.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir. Tabletler bol miktarda su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
PANALGİNE böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda PANALGİNE'in doz aralıkları şu şekilde düzenlenmelidir:

Kreatinin klirensi ≥ 50ml/dk ise doz ayarlamasına gerek yoktur.
Kreatinin klirensi 10-50 ml/dak ise 6 saatte bir verilir.

GFR<10ml/dk ise 8 saatte bir verilir. Sürekli diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda 6 saatte bir verilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:
Kronik ve stabil karaciğer hastalığında (sirozda) düşük dozda sınırlı olarak kullanıldığında genelde iyi tolere edilir. Bununla beraber formülün bileşiminde bulunan parasetamolün günde 4 gramın altında dozlarda kullanılması sırasında da hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir.

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda parasetamol dikkatli kullanılmalıdır. (Child-Pugh < 9).

Hafif ve orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

Şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh > 9), akut hepatit veya akut hepatik porfiri durumunda kullanılması kontrendikedir.

Gilbert Sendromu: (glukuronil transferaz eksikliğine bağlı düzensiz selim ikter) doz azaltılması ve dozlar arasındaki sürenin uzatılması gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:
12-16 yaş arası adolesanlar: Bir seferde 1 tablet kullanılabilir.

Bebeklere ve 12 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir. Gerektiğinde 24 saat içinde üç tek doza kadar alınabilir.

Geriyatrik popülasyon:
Parasetamolün yaşa bağlı nedenlerle geriyatrik hastalarda kullanımını sınırlayacak bir neden bildirilmemiştir.

Geriyatrik hastalar için özel bir doz uygulaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

PANALGİNE aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır.

- Akut hepatit
- Pirozolon ve ilgili bileşiklere (fenazon, propifenazon, aminofenazon, metamizol içeren ilaçlara) karşı alerji
- Fenilbütazon içeren bileşiklere karşı alerji
- Parasetamol, asetilsalisilik aside karşı bilinen aşırı duyarlılık veya kafeine karşı bilinen alerji
- Kalıtsal glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (hemolitik anemi ile bulgu veren)
- Akut hepatik porfiria
- Bebekler ve 12 yaşından küçük çocuklarda
- 10 günden uzun süren ağrılarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh > 9)
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda
- Hasta parasetamol içeren diğer bir ilaç kullanıyorsa
- Kronik PANALGİNE tablet kullanımı ilerlemiş hepatik, renal pulmoner ve kardiyak hastalığı olanlarda kontrendikedir.

PANALGİNE 12 yaşın altındaki çocuklara verilmemelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümle sonuçlanabilen Stevens Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, hafif ve orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/ risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir.

Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Kronik günlük dozlarda ve akut yüksek dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.

PANALGİNE kullanımı esnasında çok fazla kahve veya çay tüketmek, gerginlik hissi ve sinirlilik

meydana gelmesine neden olabilir.

Çok nadir durumlarda, şiddetli cilt reaksiyonları bildirilmiştir, ciltte kızarıklık, kızarıklık, kabarma veya soyulma meydana geldiğinde ilacı kullanmayı derhal durdurunuz.

Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

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

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.

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 (glukuronik transferaz eksikliğine bağlı düzensiz selimikter),
- Hematopoetik disfonksiyon.
- Azalmış karaciğer fonksiyonu (örn. kronik alkolizm veya hepatitte)
- Azalmış böbrek fonksiyonu

Bu hastalarda parasetamol kullanımı daha şiddetli hiperbilirubinemiye ve daha belirgin sarılık belirtilerine yol açabilir.

Hasta, doktor tarafından başka şekilde belirtilmedikçe ağrı kesicilerin düzenli olarak uzun süreli kullanılmaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Baş ağrısı tedavisi amacıyla sürekli ağrı kesici kullanılması, kronik baş ağrılarına neden olabilir. Parasetamolün aşırı dozunda doza bağlı olarak hepatik nekroz görülebilir. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir, protrombin zamanı uzayabilir. Ancak, klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir. 10 g'ın üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

Uzun süreli parasetamol kullanımı, örneğin karaciğer sirozu gibi ciddi karaciğer hasarına yol açabilir. Akut veya kronik doz aşımı, bazen ölümcül olan ciddi hepatotoksisiteye yol açabilir. Uzun süreli parasetamol uygulaması ile karaciğer fonksiyonu, özellikle daha yüksek dozlarda kullanım sırasında, düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 g'ı aşmaması gerekir.

Parasetamol içeren ağrı kesicilerin uzun süreli kullanımı sonucu ortaya çıkan birikim nadir vakalarda analjezik nefropatisi ve büyük ölçüde geriye dönüşsüz bir böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Baş ağrısının tedavisi amacıyla sürekli ağrı kesici kullanılması, kronik baş ağrılarına neden olabilir.

Terapötik dozlarda kullanılmasına rağmen parasetamolün sebep olduğu hepatik toksisite, diğer hepatotoksik ilaçların ve karaciğer enzimi indükleyici ilaçların PANALGİNE ile birlikte kullanımı, alkolizm ve sepsis bulunması durumunda meydana gelebilir.

Parasetamolün hepatotoksisitesi nedeniyle, hastalara önerilen dozu aşmamaları ve parasetamol içeren diğer ürünleri almamaları tavsiye edilmelidir. Karaciğer hastalığı olan hastalarda doz aşımı riski daha yüksektir.

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

Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
PANALGİNE ile tedavi sırasında alkol tüketilmemelidir.

3-5 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması önerilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşmeler ve diğer etkileşimşekilleri

Bireysel reaksiyonlar önceden tahmin edilemeyeceğinden, diğer analjeziklerle olduğu gibi PANALGİNE tedavisi sırasında alkol kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir. Bazı hipnotikler, antiepileptik ilaçlar (örneğin fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin) ve rifampisin gibi karaciğer mikrozomal enzim aktivitesini uyaran ilaçların aynı anda kullanılması, parasetamolün normal olarak zararlı olamayan dozlarda bile karaciğer üzerindeki toksik etkisini artırabilir. Bu, aynı zamanda alkol için de geçerlidir.

Yavaş mide boşalması (örn. propantelin alımından sonra) sonucunda, gastrointestinal sistemden parasetamol absorpsiyonunun azalması ve dolayısıyla başlangıç etkisinin gecikmesi meydana gelebilir. Hızlı gastrik boşalma ile (örneğin metoklopramidin alınmasından sonra) absorpsiyon hızı daha yüksektir.

Parasetamol, plazma kloramfenikol seviyelerini yükselterek, bir antibiyotik tarafından vücuda toksik hasar oluşturulması riskini artırır.

Metoklopropamid ile birlikte kullanıldığında emilim hızı artar.

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamine bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, "uluslararası normalleştirilmiş oran" (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı, oral antikoagulan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.

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

5-hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim ile parasetamolün analjezik etkisini tamamen baskılayabilir.
Nötropeni sıklığı, parasetamol ve AZT (zidovudin) birlikte kullanıldığında daha yüksektir. PANALGİNE, bu nedenle, AZT ile birlikte ancak doktorun görüşü alındıktan sonra kullanılmalıdır.

Parasetamol ve izoniazidin birlikte kullanımında hepatotoksisite riskinde artış vardır.

Parasetamol lamotrijin ile birlikte uygulandığında lamotrijinin etkisinin azalması mümkündür.

Propifenazon dahil olmak üzere steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar, varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir ve kanama riskini artırabilir.

Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır.

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

Benzodiazepin gibi geniş spektrumlu maddeler ile önceden tahmin edilemeyen farklı etkileşimler görülebilir.

Teorik olarak mümkün olsa da kafeinin parasetamol gibi analjeziklere bağımlılık potansiyelini artırdığına ilişkin klinik bir kanıt bulunmamaktadır.

Kafein, barbitüratlar, antihistaminikler vb. gibi birçok sedatif maddenin antagonistidir. Kafein, sempatomimetikler, tiroksin vb. gibi maddelerin neden olduğu taşikardiyi artırır.

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

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

Kafein gibi ksantin türevleri miyokard görüntülemesinde kullanılan adenozin ve dipiridamol gibi maddelerin vazodilatatör etkilerini zayıflatabilir. Bu nedenle miyokard görüntüleme çalışmasından

24 saat önce kafein kullanılmamalıdır.

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

Kafein fenilpropanolaminin taşikardik etkisini artırabilir.

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

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

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

Monoamin oksidaz inhibitörleri kafeinin uyarıcı etkisini artırabilir. Metoksalen kafein klirensini azaltır ve kafeinin etkisini artırabilir.

Fenitoin kafein klirensini iki katına çıkarırken kafein fenitoin metabolizmasını etkilemez. Pipemidik asit klirensini azaltarak, kafeinin etkisini artırır.

Levotiroksin de kafein gibi kan basıncını artırabilir, bu nedenle eşzamanlı kullanılmamalıdır. Efedrin ve kafein etkileşerek kardiyovasküler etkiye yol açabilir. Bu nedenle eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Kafein, efedrin gibi maddelerin bağımlılık yaratıcı etkilerini artırır. Bazı giraz inhibitörlerinin birlikte verilmesi, kafein ve onun metabolizma ürünü olan paraksantinin atılım süresinin uzamasına yol açabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. PANALGİNE, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak yapılan hayvan deneylerinde yarık dudak ve düşük doğum ağırlığı insidansında artışa yol açtığı gösterildiğinden bu dönemde kullanımı risklidir.

Parasetamol

Gebe kadınlarda çok miktarda veri, malformatif veya feto/neonatal toksisiteyi göstermez. İn utero parasetamole maruz kalan çocuklarda nörolojik gelişimle ilgili epidemiyolojik çalışmaların

sonuçları kesin değildir. Klinik bir bakış açısından ise, parasetamol hamilelik sırasında kullanılabilir, ancak hamilelik sırasında mümkün olan en düşük etkili dozda, mümkün olan en kısa süre boyunca ve mümkün olduğunca düşük sıklıkta kullanılmalıdır.

Parasetamolün hamile kadınlara uzun süre, yüksek dozlarda veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde verilmesi önerilmez çünkü bu gibi durumlarda kullanım güvenliği doğrulanmamıştır.

Propifenazon
Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalar teratojenik veya embriyotoksik etkiler göstermemiştir. Bununla birlikte, deneyim eksikliği nedeniyle, ilacın yalnızca tedavinin yararlarının olası risklerden daha ağır bastığı durumlarda hamilelere verilmesi tavsiye edilir.

Kafein
Hamilelik sırasında veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, hamilelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler düşündürmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, hamilelik sırasında kafein kullanımının düşük doğum ağırlığı, düşük ve erken doğum ile düşükle sonuçlandığını düşündürmektedir. Bu bulgulara dayanarak, günlük maksimum kafein dozunun 300 mg'dan (kahve, çay, gazlı içecekler) fazla olmaması önerilir. Parasetamol kombinasyonunun etkisine ilişkin ilgili verilerin yokluğunda, propifenazon ve kafein hamile kadınlarda önerilmemektedir. PANALGİNE hamilelik sırasında, özellikle ilk trimesterde ve son altı hafta hamilelikte (prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu ve müteakip bozulma nedeniyle) kontrendikedir.

PANALGİNE kullanımı gebelere önerilmemektedir. Ancak hekimin ilacın yararının, potansiyel riski haklı göstereceğine inandığı durumlarda kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Parasetamol, klinik olarak önemli olmayan sadece küçük miktarlarda anne sütüne geçer. Bebeklerin idrarında ne parasetamol ne de metabolitleri saptanmamıştır. Parasetamol emzirme döneminde önerilen dozlarda ve kesinlikle gerekli olan süre boyunca kullanılabilir.

Kafein anne sütüne hızla atılır ve prematüre ve yeni doğan çocuklarda biyolojik yarı ömrü uzar, erişkinlerdeki değerlere 3-5 aylıkken ulaşılır.

Emzirme döneminde propifenazon kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Emzirme sırasında parasetamol kombinasyonu, propifenazon ve kafeinin etkisine ilişkin ilgili verilerin yokluğunda PANALGİNE'in emzirme döneminde kullanılması önerilmez. Emziren kadınlar için tercih edilen, etkisi bilinen tek bileşenli müstahzarlar ile kombinasyon tıbbi ürünler tedavisinin uygulanması tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği / fertilite
Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerinde yapılmış araştırma bulunmamaktadır.

Siklooksijenaz sentezini/prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların, tedavinin kesilmesiyle geri

dönüşlü olan ovulasyon üzerindeki dişi doğurganlık etkisini olumsuz etkileyebileceğine dair yalnızca sınırlı kanıt vardır. Parasetamol prostaglandin sentezini inhibe ederken, bunun kanıtlanmamış olmasına rağmen üreme kapasitesini olumsuz etkilemesi mümkündür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PANALGİNE'in güvenli olduğu ve motorlu araç kullanma performansını düşürücü etkiye yol açma olasılığının zayıf olduğu sanılmaktadır.
Parasetamol bazı hastalarda baş dönmesi veya somnolans yapabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

PANALGİNE'in içindeki bileşenler nadiren alerjik reaksiyonlara (deri döküntüleri, ürtiker) yol açmıştır. Az sayıda vakada pruritus, eritem, ürtiker, anjioödem, dispne veya astım gibi belirtilerle ortaya çıkan aşırı duyarlık reaksiyonlarıyla karşılaşılmıştır. Nadir olarak anaflaktoid reaksiyon ve anflaktik şok vakaları bildirilmiştir. Parasetamol ve propifenazon kullanımı ile ilişkili olarak bazı trombositeopeni, lökopeni, agranülositoz ve pansitopeni vakaları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Enfeksiyon (% 2,9)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Agranulositoz, trombositopeni (izole bildirimler).

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Sıklık bilinmiyor: Bronkospazm*, alerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok, alerji testi pozitif †, immun trombositopeni‡.

Bronkospazm: Asetil salisilik aside duyarlı astımlı hastaların % 20'sinde görülür.

Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle iliskili alerjik semptomları (erupsiyon, urtiker, anafilaksi) olan hastaların % 15,5' unda pozitiftir.

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

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı (% 5,1), Baş dönmesi (% 3,58), Uyuklama (% 6,97), Parestezi (% 5,4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Denge bozukluğu (% 1)

Vasküler hastalıklar
Çok seyrek: Purpura

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar
Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu (% 2,7)

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı (% 2,3), Diyare (% 4,7), Dispepsi (% 2,3), Flatulans (% 2,3), Karın ağrısı (% 3,9), Konstipasyon (% 3,9), Kusma (% 7,8)
Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (% 0,13)

Hepato-biliyer hastalıklar
Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17,4)
Yaygın: ALT üst sınırın 1,5 katı (%4,2)
Bilinmiyor: karaciğer yetmezliği, hepatit, doza bağlı karaciğer yetmezliği, karaciğer nekrozu (fatal son dahil)

Onaylanmamış dozların kronik kullanımı hepatik fibrozis ve ölümcül son da dahil olmak üzere siroza yol açabilir.

Renal ve üriner bozuklukları:
Bilinmiyor: özellikle aşırı doz durumunda böbrek hasarı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fata sonuçlar dahil).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yüz ödemi (% 4,5)
Yaygın olmayan: Periferik ödem (% 1)
Çok seyrek: Ateş, Asteni

Cerrahi ve Tıbbi Prosedürler
Yaygın olmayan: Post-tonsillektomi kanaması (% 0,5)
Yaygın: Post-ekstraksiyon (3.azı dişi) kanaması (% 3,3).

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Parasetamol zehirlenmesinde aşırı doz belirtileri 24-48 saat arasında ortaya çıkar, ancak daha uzun bir gecikmeyle ortaya çıkabilir. Zehirlenme, birlikte alkol tüketimi sırasında daha sık görülür. Karaciğer hasarı (hepatosit nekrozu) meydana gelebilir ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatik

komaya neden olabilir. Doz aşımından 2-4 gün sonra ortaya çıktıklarından, başlangıçtaki karaciğer hasarının klinik belirtileri yoktur.

Akut ve/veya kronik zehirlenme durumunda hipokalemi ve metabolik asidoz (laktik asidoz dahil) oluşabilir. Olası bir terapötik önlem olarak gastrik lavaj, beklenen doz aşımından sonraki 6 saat içinde etkilidir. Sisteamin veya N-asetilsistein gibi sülfidril bileşiklerinin intravenöz uygulanması, alımdan sonraki 8 saat içinde mümkün olduğunda, hepatositlerdeki sitotoksik hasar azalır.

Parasetamol doz aşımından sonra ayrı ayrı akut böbrek yetmezliği raporları yayınlanmıştır.

Yüksek dozda kafein baş ağrısı, titreme, sinirlilik ve sinirliliğe neden olabilir.

Yetişkinlerde 10 g'dan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. 14C-aminopirinden sonra $^{14}CO_2$ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarı ömür, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir. Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir.

İmmun trombositopeni: parasetamol ve parasetamol sulfat varlığında antikorlar trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptorlerine bağlanır. Aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

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

Tedavi:
Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle hepatotoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda, veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı

daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapotik grup: Analjezik-Antipiretik
ATC KODU: N02BE51

PANALGİNE, her ikisi de analjezik ve antipiretik özellikleri olan parasetamol ve propifenazon ile düşük dozda kafein içerir. Parasetamol ve propifenazon analjezik etkisini santral ve periferik sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterir. Antipiretik etki ise hipotalamik termoregülatör merkezde prostaglandin sentezini inhibe etmesiyle oluşur. Hayvan deneylerinde 5:3 oranında kombine edilmiş parasetamol ve propifenazonun (PANALGİNE'de kullanıldığı gibi) akut toksik etkisinin, bu iki bileşiğin tek tek verilmesinden daha düşük olduğu görülmüştür. Kafein ise parasetamol ve propifenazonun analjezik etkisini artırır. Bu kombinasyonun analjezik etkisi 30 dakika içinde başlar ve birkaç saat (3-4 saat boyunca) devam eder.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Genel özellikler

Emilim

Parasetamol: Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince bağırsaklardan pasif difüzyon ile olur. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonu formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında meydana gelir. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımda tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımının uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanım 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yaklaşık %90'a yükselir.

Propifenazon: Oral uygulamayı takiben propifenazon hızla ve tamamen emilir. Kafein: Oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir.

Kafein: Kafein oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir.

Dağılım

Parasetamol: En yüksek serum konsantrasyonlarına 30-90 dakika sonra ulaşılır. 250 mg parasetamol içeren bir tablet alındıktan 32 ± 18 dakika (tmaks) sonra 4,3 + 1,7 um/ml (Cmaks) pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0.95 l/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz. Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Terapötik dozların ardından parasetamol, başlıca karaciğerde glukuronik asit (yaklaşık %60) ve sülfürik aside (yaklaşık %35) konjuge olur.

PANALGİNE alımından sonra eliminasyon yarılanma ömrü 2,3 ± 0,5 saattir. Pratik olarak tüm parasetamol dozu, özellikle inaktif glukuronik asit ve sülfürik asit konjugatları şeklinde 24 saat

içinde vücuttan idrarla atılır.

Çocuklarda parasetamolün eliminasyon yarı ömrü biraz kısalır, yaşlılarda uzar. Karaciğer veya böbrek yetmezliği metabolizması ve parasetamolün eliminasyonu durumunda uzama meydana gelebilir.

Propifenazon: Propifenazonun biyoyararlanımı % 90'ın üzerindedir (Micromedex 2010). Proteine %10 oranında bağlanır ve dağılım hacmi 0,4L/kg olarak tespit edilmiştir. Pik plazma düzeylerine yaklaşık 30 dakika sonra ulaşılır. Parasetamol ile birlikte verildiğinde daha yüksek propifenazon plazma konsantrasyonları elde edilir.

Propifenazon oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 30 dakikada ulaşılır. Daha yüksek plazma konsantrasyonları propifenazon, parasetamol ve propifenazon kombinasyonunun kullanılmasından sonra elde edilir. Plazma protein bağlanması düşüktür (yaklaşık %10). Propifenazon plasenta bariyerini geçer ve anne sütüne de geçer.

Kafein: 30 dakika içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Dağılım hacmi 0,5 L/kg'dır. 5mg/kg'lık oral dozdan sonra 30-40 dakika içinde C_{maks}'a ulaşılır. Kafein plasentayı aşabilir ve anne sütüne geçebilir.

Biyotransformasyon

Parasetamol: Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Propifenazon: Yoğun olarak karaciğerde metabolize olur. Major eliminasyon yolağı enzimatik demetilasyon ve glukuronidasyondur. N-2-demetilpropifenazon enol-glukuronid major metabolittir (%80). Düşük oranlarda da olsa serbest ve konjuge hidroksilasyon ürünleri de ortaya çıkar. İlk geçiş etkisi ilacı yaklaşık %25 oranında uzaklaştırır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde propifenazonun metabolizması yavaşlayabilir.

Propifenazon esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Ana metabolit olan N-desmetilpropifenazon idrarla atılır (%80). Parasetamolün propifenazon ile kombine uygulamasını takiben, propifenazon yarı ömrü 64 ±10 dakikadan 77 ± 10 dakikaya uzar.
Propifenazon dozunun neredeyse tamamı, 24 saat içinde, esas olarak glukuronik asit konjugatları olarak idrarla atılır. Propifenazonun sadece %1'i değişmeden idrarla atılır.

Karaciğer veya böbrek yetmezliği ve propifenazon eliminasyonu durumunda uzun süreli metabolizma meydana gelebilir.

Kafein (biyotransformasyon): Kafeinin idrarla atılan metabolitleri 1-metilürik asit, 1-metilksantin ve 5-asitilamin-6-amino-3 metilurasil'dir.

Eliminasyon
Parasetamol: Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1,5-2,5 saat arasındadır. Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klirensi yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır. Parasetamolün renal klirensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır. Pratik olarak tüm parasetamol dozu, özellikle inaktif glukuronik asit ve sülfürik asit konjugatları şeklinde, 24 saat içinde vücuttan idrarla atılır. Çocuklarda parasetamolün eliminasyon yarı ömrü biraz kısalır, yaşlılarda ise uzar. Karaciğer veya böbrek yetmezliği durumunda uzama meydana gelebilir.

Propifenazon: 300 mg parasetamol, 150 mg propifenazon oranı ile kombinasyon halinde verildiğinde eliminasyon yarılanma ömrü 64 ± 10 ile 77 ± 10 dakika arasındadır. Propifenazonun tamamı primer olarak glukronid konjugatları şeklinde 24 saat içinde idrarla atılır. Yalnızca %1'i propifenazon olarak idrarla atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde propifenazonun atılımı yavaşlayabilir.

Kafein: Ortalama yarılanma-ömrü 4-6 saattir. Kafein % 86 oranında metabolitleri şeklinde ve % 2 oranında değişmemiş olarak idrarla atılır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum
Parasetamol: Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri deposu tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da, karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler.

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Propifenazon: Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Kafein: Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Akut toksisite
Sıçanlar üzerinde akut toksisite çalışmaları (LD_{50}) 250 mg parasetamol ve 150 mg propifenazon kombinasyonu şeklinde ve ayrı ayrı uygulanmıştır.

Sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

MADDE	LD 50mg/kg oral uygulama	%95 güvenlik aralığı (mg/kg)
Propifenazon	1'414	519.5-2'089
Parasetamol	2'500	*
Propifenazon/ Parasetamol kombinasyonu	3'684	2'011-30'730

*istatistiksel değerlendirme değildir.

Uygulanan kombinasyon ayrı ayrı yapılan uygulamalardan daha az toksiktir.

Subakut toksisite
Subakut toksisite 12 hafta süreyle 80 sıçana, günlük maksimum terapötik dozun 10 ila 20 katı uygulanmıştır. Terapötik dozun 10 katı uygulandığında toksik herhangi bir yan etki görülmeksizin tolere edilmiştir. 20 katı uygulandığında erkek kobaylarda az miktarda kilo kaybı ve tüm kobaylarda ölüm görülmeksizin düşük oranda hepatomegali tespit edilmiştir.
Laboratuvar bulguları dozla ilişkili bir modifikasyon göstermemiştir. Hepatik lezyona dair bulgu yoktur (ALT ve AST artışı yoktur).
105 ardışık hafta boyunca 320, 1000 ve 3200 ppm konsantrasyonlarda kronik toksisite ve karsinojenisite için 50 sıçan üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, hedef organ toksisitesi ya da tümör potansiyeli görülmemiştir.

Kronik toksisite
Propifenazonun kronik toksisitesi ve karsinojenisitesi, ardışık 105 hafta boyunca sürekli olarak 320, 1000 ve 3200 ppm konsantrasyonlarda propifenazon ile beslenen 50 sıçanda incelenmiştir. Çalışmanın değerlendirilmesi toksik organ hasarı veya kanserojenlik göstermedi. Şu anda kabul edilmiş standartları kullanarak üreme ve gelişmenin toksisitesini değerlendiren parasetamol ile geleneksel çalışmalar mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Povidon (K-30)
Mikrokristalin selüloz
Mısır nişastası
Stearik asit
Etil alkol (üretim esnasında buharlaşır)

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel önlemler
25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden ve ışıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
20 ve 30 tabletlik blister ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Türk Eğitim Vakfı ve Neyir Zeynep Taşkent

8. RUHSAT NUMARASI

170/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 27.10.1994
Ruhsat yenileme tarihi: 09.05.2000

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ