

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COLDSAL® 200 mg/250 mg/50 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her tablet, 250 mg Rhodine 3118 (direkt basılabilir asetilsalisilik asit), 200 mg parasetamole eşdeğer 240 mg Rhodapap DC 500/600 ve 50 mg kafein anhidr içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam bir listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

COLDSAL®, 16 yaş ve üstü adölesanlar ile erişkinlerde baş ağrısı, diş ağrısı, akut migren atakları, nevralsi, kas-iskelet sistemi ağrıları, dismenore gibi hafif ve orta şiddetli ağrılar ve soğuk algınlığı gibi ağrının eşlik ettiği durumlarda endikedir.

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji ve uygulama sıklığı

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar önerilir:

Yetişkinler ve 16 yaş ve üstü adölesanlar:

Gerektiğinde, günde 3 defaya kadar (genellikle 4-8 saatte bir), 1-2 tablettir (COLDSAL®, 250 mg asetilsalisilik asit + 200 mg parasetamol + 50 mg kafein içerir).

Yetişkinler ve 16 yaş ve üstü adölesanlar için günlük maksimum doz, günde 3 kez alınan 2 tablettir (yani, maksimum günlük doz, 1500 mg asetilsalisilik asit, 1200 mg parasetamol ve 300 mg kafein içerir).

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

Uygulama süresi

Analjezikler, bir doktor veya diş hekimi aksini önermemişse, 3-4 günden daha uzun bir süreyle veya daha yüksek dozlarda kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli

COLDSAL® bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ağır böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

16 yaşın altındaki adolesanlarda ve çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

COLDSAL® yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

COLDSAL® aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Salisilatlar, parasetamol, kafein veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Salisilatlara veya diğer nonsteroidal antiinflammatuvar ilaçlara (NSAİİ) karşı astım atağı veya diğer alerjik reaksiyon belirtisi (nazal polip, anjiyoödem, ürtiker gibi) öyküsü olan hastalarda
- Gastrik ve intestinal ülser vakalarında
- Patolojik olarak artmış kanama eğilimi (örneğin: hemofili) durumunda
- Gebeliğin üçüncü trimesteri (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon)
- Reye sendromu gelişme riski nedeniyle, suçiçeği ya da grip-benzeri hastalığı olan 16 yaş ve üstü adolesanlar
- 16 yaşın altındaki çocuklar
- Hepatik ve renal yetmezlik
- Kontrol altında olmayan şiddetli kalp yetmezliği
- Haftada 15 mg ya da üzeri dozlarda eş zamanlı metotreksat tedavisi (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.

COLDSAL® aşağıdaki durumlarda özellikle dikkatli bir izleme kullanılmalıdır:

- Glukoz-6-fosfat-dehidrojenaz eksikliği,
- Bronşiyal astım, alerjik rinit ve nazal polipler,
- Kronik ve tekrarlayan gastrointestinal şikayetler,
- Gastrointestinal ülser, gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü,
- Diğer NSAİİ'ler/antiromatiklere veya diğer alerjenik maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Hepatik fonksiyon bozukluğu (örneğin, kronik alkol bağımlılığına veya hepatite bağlı) (Child-Pugh A/B),

- Renal fonksiyon bozukluğu,
- Gilbert sendromu,
- Antikoagülanlar, trombosit agregasyon inhibitörleri, sistemik etkili heparin, trombolitikler ve SSRI'lar ile eş zamanlı tedavi (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 4.8 İstenmeyen etkiler),
- Hipertiroidizm,
- Cerrahi prosedürlerden önce.

Eğer önerilen doz aşılsa karaciğer harabiyeti oluşabilir. Doz aşımı riskini azaltmak için, eş zamanlı kullanılacak ilaçların parasetamol içermediğinden emin olmak üzere bu ilaçların formülü kontrol edilmelidir.

Daha önceden böbrek hasarı olan hastalarda analjezikler, yüksek dozda uzun süreyle kullanılmamalıdır. Aksi halde hastalığın ilerleme riski artabilir.

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 ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, 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.

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

Analjeziklerin uzun süreler boyunca yüksek dozlarda kullanıldıktan sonra aniden bırakılması, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrıları, sinirlilik ve vejetatif semptomlara neden olabilir. Bu ilacın kesilme semptomları, birkaç gün içerisinde ortadan kalkar. Hastalar, bu semptomlar iyileşinceye kadar analjezik kullanmamalı ve doktor tavsiyesi olmadan analjezik almaya yeniden başlamamalıdır.

Seyrek olarak, şiddetli akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin: anaflaktik şok) gözlenmiştir. COLDSAL® alınmasını izleyen bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun ilk bulguları ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir.

Asetilsalisilik asit, ürik asit atılımını azaltır. Belli koşullar altında, önceden mevcut gut hastalığı olan hastalarda bir gut atağını tetikleyebilir.

COLDSAL®, enfeksiyon bulgularını maskeleyebilir.

Ateş düşürücü etkisi, hastalık iyileşmesini taklit edebilir.

Gastrointestinal etkiler

Asetilsalisilik asit ve selektif COX-2 inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Tüm NSAİİ'lar için geçerli olmak üzere, bu ilaçlarla tedavi sırasında, tedavinin herhangi bir zamanında, uyarıcı belirtiler veya şiddetli gastrointestinal istenmeyen etki öyküsü olsun olmasın, şiddetli gastrointestinal kanama, ülser veya perforasyon bildirimleri (bazı fatal sonlanımlar dahil) bulunmaktadır.

Yaşlı hastalarda NSAİİ'larla tedavi, sıklıkla, istenmeyen etkilerle özellikle de, gastrointestinal kanama ve perforasyonlarla sonuçlanır. Bu istenmeyen etkiler hayati tehlike yaratabilir. Gastrointestinal toksisite öyküsü olan, özellikle yaşlı hastalar, özellikle tedavilerinin başlangıç döneminde, gastrointestinal bölgede olağan dışı bulgular hissettiğinde (başlıca, gastrointestinal kanama) durumu doktorlarına bildirmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Eş zamanlı olarak, oral kortikosteroidler, warfarin gibi antikoagülanlar, selektif seretonin geri alım inhibitörleri veya kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan düşük doz asetilsalisilik asit gibi trombosit agregasyon inhibitörleri gibi ülser veya kanama riskini arttıracak ilaçları kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Eğer, gastrointestinal kanama veya ülserler ortaya çıkarsa, asetilsalisilik asit tedavisi kesilmelidir. Özellikle kanama ve perforasyon komplikasyonları (bkz. 4.3 Kontraendikasyonlar) ile ilişkili ülser hikayesi olan ve yaşlı hastalar için, NSAİİ dozu arttıkça, gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon riski artar. Bu hasta gruplarında mümkün olan en düşük dozla tedaviye başlanmalıdır. Bu vakalarda, NSAİİ ilaçlarla birlikte koruyucu bir ilaçla (örneğin, misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) kombine tedavi düşünülmelidir. Bu, istenmeyen gastrointestinal etki riskini arttıran ilaçları eş zamanlı olarak kullanan hastalar için de geçerlidir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

COLDSAL® kullanırken aşırı kafein (örneğin, kahve, çay, yiyecek, diğer ilaçlar ve içecekler) tüketiminden kaçınılmalıdır (Bkz. 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit içeriği aşağıdaki etkin maddelerin etkilerini ve istenmeyen etkilerini artırabilir:

- NSAİİ'ler, kortikosteroidler ya da eş zamanlı alkol tüketimi: Gastrointestinal şikayet riskinde artış (örneğin gastrointestinal kanama)
- Digoksin, lityum
- Antikoagülanlar, trombosit agregasyon inhibitörleri, trombolitikler, SSRI'lar: Kanama riskinde artış (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler ve 4.8 İstenmeyen etkiler),
- Hipoglisemik etkin maddeler, valproik asit, metotreksat (Bkz. 4.3 Kontraendikasyonlar).

Asetilsalisilik asit, aşağıdaki etkin maddelerin etkilerini azaltabilir:

- Diüretikler (örneğin, aldosteron antagonistleri)
- Ürikozürük ajanlar (örneğin, probenesid, sülfınpirazon, benzbromaron)
- Antihipertansifler

Parasetamol

- Probenesid: Parasetamol eliminasyonunda gecikme, toksisite artışı
- Kolestiramin parasetamol emilimini azaltır.

Parasetamol ile varfarin ve kumarin türevleri arasındaki etkileşimlerin klinik önemi değerlendirilememektedir. Bu nedenle parasetamol ve antikoagülanlarla uzun süreli tedavi alan hastalarda tıbbi izlem önerilir.

Diğer türlü zararsız olan parasetamol dozları, karaciğer enzim indüksiyonu yapan bazı ilaçlarla (barbitüratlar, anti epileptikler ve rifampisin gibi) birlikte alındığı takdirde, karaciğer harabiyetine yol açabilir. Aynı durum hepatotoksik potansiyel taşıyan maddeler ve alkol kötüye kullanımını için de geçerlidir.

Mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlarla birlikte uygulandığında parasetamolün absorpsiyon hızı azalabilir ve sonuç olarak etkisinin başlaması gecikebilir.

Mide boşalmasının hızlandırılması (örneğin, metoklopramid uygulamasından sonra) parasetamolün absorpsiyon hızının artmasına ve etki başlangıcının hızlanmasına yol açar.

Parasetamol ve AZT'nin (zidovudin) eşzamanlı olarak kullanılması nötropeni riskini artırır. Bu nedenle, COLDSAL® ile AZT sadece doktor kontrolünde birlikte alınmalıdır.

Laboratuvar sonuçları üzerindeki etkiler:

Parasetamol alınması, laboratuvar da fosfotungstik asit kullanılarak yapılan ürik asit tayinini ve glukoz oksidaz/peroksidaz kullanılarak yapılan kan glukozu tayinini etkileyebilir.

Alkol kullananlarda günlük parasetamol dozu toplam 2 g/günü aşmamalıdır.

Kafein

Kafeinin, barbitüratlar, antihistaminikler vb. gibi çeşitli ilaçların sedatif etkisi üzerinde antagonistik etkisi vardır. Kafein, sempatomimetikler, tiroksin gibi maddelerin taşikardik etkileri üzerinde sinerjik bir etkiye sahiptir. Oral kontraseptifler, simetidin, fluvoksamin ve disülfiram karaciğerde kafein klerensini azaltırken, barbitüratlar ve sigara içilmesi artırır. Kafein, teofilinin atılımını azaltır. Kafein, efedrin tipi maddelerin bağımlılık potansiyelini artırır.

Kinolon karboksilik asit tipi giraz inhibitörlerinin eş zamanlı uygulanması, kafeinin ve metaboliti paraksantin eliminasyonunu geciktirebilir.

Kafeinin, asetilsalisilik asit veya parasetamol gibi analjeziklerin bağımlılık potansiyelini arttırdığını gösteren bir kanıt yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi D'dir.

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:

COLDSAL®'ın gebelikte kullanımı ile ilgili veriler ya çok sınırlıdır veya hiç yoktur. Mevcut veriler, her bir etkin maddenin (aşağıya bakınız) kullanımı ile ilgilidir. COLDSAL®, sadece mutlaka gerekli ise, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde uygulanabilir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde COLDSAL® kullanımı kontrendikedir.

Asetilsalisilik asit

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo-fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir.

Epidemiyolojik çalışmalardan edinilen veriler, gebeliğin erken dönemlerinde bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve deformite riskinin arttığını düşündürmektedir. Riskin, artan doz ve tedavi süresi ile arttığı varsayılmaktadır. Asetilsalisilik asit için mevcut epidemiyolojik veriler, artmış bir gastroşizi riskini gösterir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda toksik üreme etkileri gözlenmiştir (bkz. 5.3).

Asetilsalisilik asit içeriği nedeniyle, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesinlikle gerekli olmadığı sürece COLDSAL® verilmemelidir. Gebe kalmaya çalışan bir kadında ya da gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde, asetilsalisilik asit kullanılıyorsa, doz olabildiğince düşük tutulmalı ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır.

Bütün prostaglandin sentez inhibitörleri, gebeliğin üçüncü trimesterinde, fetüsü aşağıda belirtilen risklere maruz bırakabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozusun zamanından önce kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligo-hidramniyoz ile böbrek yetmezliğine gidebilen böbrek fonksiyon bozukluğu

Bu maddeler, gebeliğin sonunda anne ve çocuğu aşağıda belirtilen risklere maruz bırakabilir:

- Kanama zamanında muhtemel bir uzama, çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen bir trombosit agregasyonunu inhibe edici etki
- Uterus kontraksiyonlarında, doğum eyleminde gecikme ya da uzamayla sonuçlanan inhibisyon

Sonuç olarak asetilsalisilik asit, gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

Parasetamol

Parasetamolün terapötik dozlarının oral kullanımı ile ilgili epidemiyolojik veriler, gebelik veya fetüs/yenidoğan infant sağlığı üzerinde olası istenmeyen etkilerle ilgili herhangi bir kanıt göstermemiştir. Gebelik sırasında doz aşımı ile ilgili prospektif veriler, deformite riskinde bir artış göstermemiştir.

Oral kullanım ile ilgili üreme çalışmaları, deformite veya fetal toksisite görülmesine ait bir kanıt göstermemiştir. Parasetamol, normal kullanım koşullarında, risk yarar dengesinin değerlendirilmesinden sonra, tüm gebelik boyunca alınabilir.

Parasetamol, gebelik sırasında uzun süreyle, yüksek dozlarda veya diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Çünkü bu vakalarda güvenli kullanımı kanıtlanmamıştır.

Kafein

Terapötik dozlarda veya kahve içilerek alınan kafein ile, gebelik ve fetal gelişme üzerinde hiçbir risk artışı gözlenmemiştir.

Hayvan çalışmaları, kafeinin çok yüksek dozları ile üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi:

Asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein anne sütüne geçer. Emzirme sırasında anne sütüyle geçen kafein tüketimi, infantların durumunu ve davranışlarını bozabilir. Bugüne kadar, infantlarda parasetamol ve asetilsalisilik asite bağlı advers etkiler bildirilmemiştir. Önerilen dozun kısa süreli kullanımında, genellikle, emzirmenin kesilmesi gerekmez. Uzun süreli kullanılması ve/veya daha yüksek dozlarda alınması durumunda emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların, ovülasyonu etkileyerek, dişi fertilitasını bozabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Tedavinin sonlandırılmasından sonra bu durum geriye döner.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkilerine yönelik çalışma yürütülmemiştir.

Ancak hastalar, COLDSAL® alırken, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilerin ortaya çıkabileceği ve klinik araştırmalar sırasında baş dönmesi ve vestibüler bozukluklar gibi semptomların bildirildiği konusunda uyarılmalıdır. Bu nedenle, araç kullanırken ya da makine işletirken dikkatli olunması önerilir. Eğer hastalarda bu gibi semptomlar ortaya çıkarsa, araç kullanma ya da makine işletme gibi tehlike potansiyeli taşıyan işlerden uzak durmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklığının bildirilmesinde normalde aşağıdaki kategoriler kullanılır:

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).

Sabit dozda parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein kombinasyonu ile yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalarda tedavi edilen 1143 hastada aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Sinirlilik
Seyrek : Ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş dönmesi
Seyrek : Tremor

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek : Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan : Palpitasyonlar
Seyrek : Taşikardi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Midede ağrı, dispepsi, bulantı
Yaygın olmayan : Kusma
Seyrek : Diyare, özofajit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Seyrek : Hiperhidroz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek : Bitkinlik

COLDSAL® formülünde bulunan her bir etkin madde için, diğer istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir:

Asetilsalisilik asit

Aşağıdaki liste, uzun dönemli ve yüksek doz ile tedavi edilen romatizma hastalarında gözlenmiş olan istenmeyen etkileri de kapsamaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek-çok seyrek : Özellikle hipertansiyonu kontrol altında olmayan hastalarda ve/veya eşzamanlı antikoagülan tedavi görmekte olan hastalarda olmak üzere, bireysel olgularda yaşamı tehdit edici olabilen intraserebral kanama dahil ağır kanama.

Bilinmiyor : Potansiyel olarak kanama zamanında uzamayla birlikte, burun kanaması, diş eti kanaması veya cilt kanaması gibi kanamalar. Bu etki, ilacı aldıktan sonra, 4-8 gün için kalıcı olabilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Hipersensitivite reaksiyonları (cilt reaksiyonları)

Seyrek : Dispne, hipotansiyon, anafilaktik şok, anjiyonörotik ödem, gibi hipersensitivite reaksiyonları

Endokrin hastalıklar

Çok seyrek : Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Baş ağrısı, baş dönmesi, işitme bozukluğu, tinnitus ve mental konfüzyon aşırı doz bulguları olabilir.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor : Görme bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Pirozis, bulantı, kusma, mide ağrısı gibi gastrointestinal şikayetler

Seyrek : Çok seyrek vakalarda, gastrointestinal kanama demir eksikliği anemisiyle sonuçlanabilir. Özellikle yaşlı hastalarda, kanama ve perforasyonlu bazı vakalarda gastrointestinal ülserler. Hastalara, eğer abdominal ağrı, dışkıda kan veya hematemez olursa tedaviyi kesmeleri ve derhal doktorlarını bilgilendirmeleri söylenmelidir.

Bilinmiyor : Eroziyon gastrit, üst abdominal şikayetler

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek : Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, transaminazlarda artış

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Seyrek : Şiddetli deri reaksiyonları (eritema multiforme dahil)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek : Böbrek fonksiyonlarında bozukluk

Parasetamol**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek : Agranülositoz, pansitopeni, lökopeni ve trombositopeni dahil, kan tablosu değişiklikleri

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek : Basit cilt kızarıklığından ürtikere ve anafilaktik şoka kadar yayılabilen hipersensitivite reaksiyonları

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek : NSAİİ'lere alerjik olan kişilerde bronkospazm

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek : Transaminazlarda artış

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Bilinmiyor : Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil).

Kafein**Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor : Uykusuzluk, anksiyete

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: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Yaşlı hastalar, çocuklar, karaciğer bozuklukları olan, kronik olarak alkol tüketen ya da kronik malnutrisyonu olan hastalarda, ayrıca eş zamanlı olarak enzim indükleyici ilaçları kullanan hastalarda, fatal sonuçlanabilen, intoksikasyon riski artmaktadır.

Asetilsalisilik asit ve parasetamol doz aşımının semptomları ve tedavisi, her bir maddenin intoksikasyonuna ait bireysel semptomlar ve olası tedavilerden oluşur.

Semptomlar

Parasetamol:

Aşağıdaki semptomlar genellikle ilk 24 saat içinde ortaya çıkar; bulantı, kusma, anoreksi, solukluk ve abdominal ağrı. Bundan sonra hastanın subjektif durumu iyileşebilir. Bununla birlikte, devam eden hafif abdominal ağrı karaciğer hasarını işaret edebilir.

Erişkinlerde yaklaşık 6 g ya da daha fazla, çocuklarda 140 mg/kg vücut ağırlığı miktarlarındaki tek doz uygulanan parasetamol doz aşımı hepatoselüler nekroza neden olur. Bu durum geri dönüşümsüz tam bir nekroza ilerleyebilir, daha sonrasında hepatoselüler yetmezlik, metabolik asidoz ve ensefalopati gelişebilir ve nihayetinde komaya yol açabilir ve ölüme sonuçlanabilir. Aynı zamanda karaciğer transaminazları (AST, ALT), laktat dehidrogenaz ve bilirubin konsantrasyonlarında yükselme ile birlikte alımdan 12-48 saat sonra, protrombin zamanında artışlar gözlenmiştir. Karaciğer harabiyetinin klinik semptomları genellikle 2 gün sonra belirginleşir ve 4-6 gün sonra maksimum düzeye ulaşır.

Şiddetli karaciğer harabiyetinin bulunmadığı durumlarda bile, akut tübüler nekrozla birlikte akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Parasetamol doz aşımından sonra, miyokardiyal anormallikler ve pankreatit dahil karaciğer ile ilişkili olmayan başka semptomlar da gözlenmiştir.

Asetilsalisilik asit:

Orta dereceli toksisite: Hiperventilasyon, tinnitus, bulantı, kusma, görme ve işitme bozuklukları, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı.

Ağır zehirlenme: Deliryum, tremor, konvülsiyonlar, solunum güçlüğü, terleme atakları, kanama, eksikoz, asit-baz dengesinde ve elektrolit metabolizmasında bozukluklar, hipoglisemi, hipertermi ve koma.

Kafein:

Toksisite semptomları, eğer doz kısa bir süre içinde alınırsa, 1 g (15 mg/kg) kafein dozlarında ortaya çıkabilir.

Kafein zehirlenmesinin erken semptomları, genellikle tremor ve huzursuzluktur. Bunları bulantı, kusma, taşikardi ve konfüzyon izler. Ağır intoksikasyonda, deliryum, nöbetler,

kardiyovasküler reaksiyonlar (supraventriküler ve ventriküler aritmiler), miyokardiyal hasar ve aynı zamanda hipokalemi ve hiperglisemi de ortaya çıkabilir.

Tedavi

Parasetamol:

Parasetamol intoksikasyonundan kuşkulandığında, ilaç alımından sonraki ilk 10 saat içinde, N-asetilsistein gibi SH grubu verici ajanların intravenöz yoldan uygulanması önerilir. N-asetilsistein ayrıca, 10 saatten sonra bile ve 48 saate kadar uygulandığında da bir dereceye kadar koruma sağlayabilir. Bu durumda daha uzun süreyle uygulanması gerekir. Plazmadaki parasetamol konsantrasyonu diyaliz ile azaltılabilir. Plazma parasetamol konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir.

Parasetamol intoksikasyonunun tedavisi için daha sonraki tedavi seçenekleri, intoksikasyonun miktarına, evresine ve yoğun bakım için standart önlemlere göre klinik semptomlara bağlıdır.

Asetilsalisilik asit:

Tedaviye genel önlemlerle başlanmalıdır (aktif tıbbi kömür, gastrik lavaj uygulaması). Zorlu diürezden kaçınılmalıdır, çünkü bu, salisilat atılımını hızlandırmaz ve pulmoner ödeme neden olabilir. Sodyum bikarbonat ve potasyum bikarbonat verilebilir. Asetilsalisilik asidin plazma konsantrasyonları diyalizle azaltılabilir.

Kafein:

Santral sinir sistemi semptomları ve nöbetler benzodiazepinler ile tedavi edilebilir. Supraventriküler taşikardi intravenöz yoldan uygulanan propranolol gibi beta-blokerler kullanılarak kontrol altına alınabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Analjezik kombinasyon preparatı
ATC kodu : N02 BA51

Parasetamol, çok zayıf bir antiinflamatuvar etkiye sahip bir analjezik ve antipiretik maddedir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, parasetamolün serebral prostaglandin sentezini, periferik prostaglandin sentezine göre, anlamlı olarak daha fazla inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Ayrıca, pirojenlerin hipotalamik sıcaklık düzenleyici merkezin üzerindeki etkisini inhibe eder ve bu etkisi muhtemelen antipiretik etki ile ilişkilidir.

Asetilsalisilik asit salisilat grubunun bir üyesi olarak, asidik nonsteroidal analjezikler/antiinflamatuvarlar ailesine aittir. Bir salisilik asit esteri olarak asetilsalisilik asit, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Etki mekanizması, sikooksijenazın ve dolayısıyla, prostanooidlerin (prostaglandin E₂, prostaglandin I₂ ve tromboksan A₂) oluşumunun inhibisyonu şeklinde tanımlanmıştır. Asetilsalisilik asit, belirgin, geri dönüşümsüz bir trombosit agregasyon inhibe edici etkisiye sahiptir.

Kafein, terapötik dozlarda, primer olarak adozin reseptör antagonisti olarak davranan bir ksantin türevidir. Bu, adozinin santral sinir sistemi üzerindeki etkisini inhibe eder. Kısa dönemde insanlarda bitkinlik semptomlarını baskılar ve fizyolojik performansı ve kapasiteyi destekler.

Asetilsalisilik asit ve parasetamol farklı tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahiptir ve etki süreleri benzerdir. Çeşitli hayvan çalışmaları, analjezik ve hipertermi için additif etkiyi kanıtlamıştır. Deneysel bir insan farmakoloji çalışmasında, additif bir analjezik etki bulunmuştur. Asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein kombinasyonunun analjezik etkisinin rölatif yitiliği, çeşitli çalışmalarda, aynı miktardaki asetilsalisilik asit/parasetamol (herbirinden 1) ile karşılaştırıldığında, 1,3 ile 1,7 arasında yer alır ve kullanılan analjezik maddede karşılık gelen bir azalmayı sağlar. Kafein, çeşitli çalışmalarda, parasetamolün analjezik etkisinin başlamasına kadar geçen zamanı % 19 - % 45 oranında (çalışmaların ortalama değerleri) kısaltmıştır.

Bir çift kör, randomize, plasebo kontrollü tek doz çalışmasında, akut gerilim baş ağrısı ve migren tedavisinde, asetil salisilik asit, parasetamol, kafein kombinasyonunun etkililiği, asetilsalisilik asit (500 mg), parasetamol (500 mg), asetilsalisilik asit + parasetamol (500 mg + 400 mg), kafein (50 mg) ve plasebo ile karşılaştırılarak araştırılmıştır. Doz, her birinden 2 tablettir. Üçlü ilaç kombinasyonu, “ağrıda % 50 azalma sağlanıncaya kadar geçen zaman” primer objektif kriterine ulaşmada, karşılaştırılan maddeler ve plaseboya göre daha üstündür. Ağrıda % 50 azalmaya, üçlü ilaç kombinasyonunun yutulmasından sonra 1 sa 05 dakikada ulaşılmıştır. Buna karşılık bu süre, asetilsalisilik asit ($p < 0,0398$) ve/veya parasetamolün ($p < 0,0016$) her birinin alınmasından sonra, yaklaşık 15 dakika daha uzundur. Diş çekimi sonrasında ortaya çıkan ağrıyı konu alan diğer bir çalışmada, katılımcılar, plasebo ile karşılaştırıldığında, üçlü ilaç kombinasyonunu aldıklarında ağrıda 15 dakika-3 saat sonra, anlamlı derecede daha kuvvetli bir azalma bildirmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Asetilsalisilik asit:

Emilim:

Oral uygulamadan sonra, asetilsalisilik asidin emilimi midede ve bağırsakta gerçekleşir. Asetilsalisilik asidin küçük bir kısmı bağırsak duvarında salisilata hidrolize olur. Absorpsiyondan sonra, asetilsalisilik asit hızla salisilik aside çevrilir. Bununla birlikte, oral uygulamadan sonraki ilk 20 dakika sırasında etkin madde başlıca plazmada bu formdadır.

Dağılım:

Asetilsalisilik asit ve salisilik asit plazma proteinlerine fazla miktarda bağlanır ve hızla vücudun tüm bölgelerine dağılır. Plazmada asetilsalisilik asit konsantrasyonları hızla azalırken, salisilik asit konsantrasyonları artar. Asetilsalisilik asidin plazma yarı ömrü yaklaşık 15 dakikadır; salisilik asidin plazma yarı ömrü ise, düşük dozlarda 2-3 saattir.

Salisilik asit anne sütüne atılır ve plasentaya geçerler.

Biyotransformasyon:

Asetilsalisilik asidin hızlı hidrolizi ile oluşan salisilatlar, esas olarak karaciğer metabolizmasıyla elimine edilir. Metabolitler arasında salisilürik asit, salisil fenolik glukuronid, salisil açıl glukuronid, gentisik asit ve gentizürik asit yer alır. Başlıca metabolitler olan salisilürik asit ile salisilik fenolik glukuronidin oluşumu hızla satüre olur ve Michaelis-Menten kinetiğini izler. Diğer metabolik yollar birinci-derece proseslerdir. Sonuç olarak, kararlı durumda plazma salisilik asit konsantrasyonları doz ile orantısız bir şekilde artar.

Eliminasyon:

Asetilsalisilik asidin 325 mg dozundan sonra, birinci-derece eliminasyon prosesine işler ve plazma salisilik asit yarı ömrü yaklaşık 2 ile 3 saattir. Asetilsalisilik asidin yüksek dozlarında yarı ömür 15 ile 30 saate çıkar. Asetilsalisilik asidin 250 mg dozundan-sonra, plazma yarı ömrü 2,8 saattir. 1 g'lık bir dozdan sonra, yarı ömür 5 saate, 2 g'lık bir dozdan sonra ise 9 saate çıkar.

Salisilik asit, idrarla değişmeden de atılır; bu yolla atılan miktar doz artışıyla birlikte artar ve aynı zamanda idrar pH'sına da bağlıdır. Eğer idrar alkali ise dozun % 30'u atılırken, buna karşılık asidik idrarla % 2'si atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Asetilsalisilik asit doğrusal olmayan bir farmakokinetik profil gösterir.

Parasetamol:

Emilim:

Parasetamol oral uygulamadan sonra ince bağırsakta hızla ve hemen hemen tamamen emilir. Pik plazma konsantrasyonları, ilaç alındıktan yaklaşık 0,5-2 saat sonra ortaya çıkar.

Dağılım:

Parasetamol tüm dokulara hızla ve eşit bir şekilde dağılır ve kan beyin bariyerini geçer. Mutlak biyoyararlanım % 65 ile % 89 arasında değişir ve bu da yaklaşık % 20 - 40'lık bir ilk geçiş etkisine işaret eder. Açlık emilimi hızlandırır, ama biyoyararlanım sadece küçük miktarda etkilenir.

Biyotransformasyon:

Parasetamol, primer olarak karaciğerde glukuronik asit (% 60 civarında) ve sülfirik asitin (% 35 civarında) inaktif konjugatlarına metabolize olur. Bu konjugatlar 24 saat içinde tamamen idrara atılır.

Eliminasyon:

Dozun % 5'ten daha azı değişmeden atılır. Total klerens yaklaşık 350 mL/dakikadır. Toksik metabolitler olan p-aminofenol ve (N-hidroksilasyon aracılığı ile) N-asetil-p-benzokinon imin, glutathion ve sistein tarafından bağlanmıştır ve küçük miktarlarda oluşur.

Terapötik dozlarda plazma yarı ömrü 1,5-3 saattir. Küçük çocuklarda yarı ömür daha uzundur ve en yaygın metabolik yolak, sülfat konjugasyonudur. Kronik karaciğer hastalığı ve plazma albumin ve/veya tromboplastin zamanı oranı anormal olan hastalarda plazma parasetamol yarı ömrü daha uzundur. Terapötik dozlarda plazma proteinlerine bağlanma düşüktür (yaklaşık % 5 ile % 20).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

Kafein:

Emilim:

Kafein, hızla ve tamamen absorbe olur. Absorbsiyon yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakikadır ve pik plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 30-40 dakika sonra ulaşılır.

Dağılım:

Kafeinin vücut dokularında yayılımı geniştir, kan-beyin bariyerini, plasentayı geçer ve anne sütüne atılır. Proteine bağlanması göreceli olarak düşüktür (% 30-% 40).

Biyotransformasyon:

Ksantin ve ürik asit türevlerine metabolize olur.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü, 3-11 saat arasında değişir fakat kişiler arasında ve aynı kişide geniş oranda değişkenlik gösterir. Kafein ve metabolitleri (ksantin ve ürik asit türevleri) primer olarak böbrekler aracılığı ile atılır (48 saat içinde dozun % 86'sı).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Özel veri bulunmamaktadır.

Kombinasyon:

Üç etkin maddenin kombine edilmesinden dolayı, her bir bileşiğin miktarı düşüktür. Bu nedenle, eliminasyon süreçlerinde, uzamış yarılanma ömrü ya da toksisite riskleriyle birlikte olabilecek bir saturasyon gözlenmemiştir. Tüm etkin maddelerin absorpsiyonu hızla ortaya çıkar ve farmakokinetik özellikleri yönüyle tutarlıdır. İlişkili hiçbir farmakokinetik etkileşme gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Kronik toksisite/subkronik toksisite

Uzun süreyle yüksek dozda asetilsalisilik asit ve/veya parasetamol verilen laboratuvar hayvanlarında, papiller veya tübüler epiteliyal hücre nekrozu gibi böbrek hasarı, gastrointestinal ülserler ve kanama (asetilsalisilik asit) ile birlikte interstisyel nefrit ve hepatotoksik bir etki (parasetamol) bildirilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında, kafeinin uzun süreyle, terapötik dozlarla ilişkili olmayan yüksek dozlarda uygulanması, gastrointestinal kanalda ülserlere, böbrek ve karaciğer hasarına neden olmuştur.

Sıçanlarda asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein (oran: 5/4/1) ile yapılan 26 haftalık bir toksisite çalışmasında, asetilsalisilik asit ile ilişkili gastrointestinal toksisitenin kesin belirtileri (erozyonlar), fatalite dahil, tespit edilmiştir. Bununla birlikte, nefrotoksisite artışına ait kanıt bulunmamıştır. Aksine, üçlü kombinasyona maruziyet, her bir bileşene kıyasla daha yüksek bir organ toksisitesiyle sonuçlanmamıştır. Asetilsalisilik asit ve parasetamolün kinetiği, iki etkin maddenin kombine edilmesinden ya da kafeinin eklenmesinden etkilenmemiştir.

Mutajenik ve tümör destekleyici potansiyel

Asetilsalisilik asit bazı genotoksikite kanıtları göstermiştir, ancak uzun dönemli karsinogenezite değerlendirmelerinde doğrulanmamıştır. Kapsamlı çalışmalar, parasetamolün terapötik (yani, toksik olmayan doz aralığında), genotoksik risk ile ilişkili hiçbir kanıt ortaya koymamıştır. Sıçanlar ve farelerdeki uzun dönem çalışmalar, parasetamolün hepatotoksik olmayan dozlarında tümörjenik etki ile ilişkili hiçbir kanıt üretmemiştir. Parasetamol, IARC uyarınca, non-genotoksik ve non-karsinogenik olarak sınıflandırılmıştır.

Diğer metilksantinler gibi, kafeinin de *in vitro* olarak kromozomlara hasar verme potansiyeli vardır. Bununla birlikte, kafeinin metabolizması ve mutajenesitesi üzerinde yapılmış tüm bilimsel çalışmalar hiç bir *in vivo* mutajenik etkinin beklenmediğini göstermiştir. Farelerde ve

sıçanlarda yapılan uzun dönem çalışmalar, kafeinin karsinojenik etkisi ile ilgili bir kanıt ortaya koymamıştır.

Üreme toksisitesi

Parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein plasentayı geçer.

Hayvan çalışmaları, parasetamol nedeniyle bir teratojenik etki kanıtı göstermemiştir. Çeşitli türler üzerinde yapılan hayvan testlerinde salisilatlar, teratojenik etki göstermiştir. Prenatal maruziyetten sonra, bozulmuş implantasyon, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve aynı zamanda yavruların öğrenme yeteneğinde bozulma tanımlanmıştır.

Çok yüksek dozda kafein (100 mg/kg vücut ağırlığından daha yüksek dozda) verilen sıçanlarda embriyotoksik ve fetotoksik etkiler gözlenmiş ancak teratojenik etki gözlenmemiştir.

Çok yüksek oral asetilsalisilik asit ve parasetamol dozları alan sıçanlarda, testisler, epididimis ve spermatogenez üzerinde etkilerle, implantasyon sonrasında mortalite gözlenmiştir. Sıçanlarda ve farelerde, çok yüksek kafein dozları implantasyon sonrasında mortalite ve fertilité indeksinde etki göstermiştir. Bu etkilerin klinik anlamı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Stearik asit
Avicel PH 101
Aerosil 200

6.2 Geçimsizlikler

COLDSAL[®]'in bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

COLDSAL[®] Tablet'in raf ömrü 36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında, serin ve kuru bir yerde, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

COLDSAL[®] Tablet, Alu/PVC blister ambalajlarda ve 10, 20 tablet içeren karton kutularda piyasaya sunulmaktadır.

Bütün ambalaj büyüklükleri pazara verilmeyebilir.

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

Özel bir gereklilik söz konusu değildir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
55020 – İlkadım/SAMSUN

8. RUHSAT NUMARASI

208/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.07.2006
Ruhsat yenileme tarihi: 21.04.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ