Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/588/multicold-200-250-50-mg-efervesan-tablet-30-adet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N02BE51

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
MULTİCOLD 200/250/50 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin maddeler:

Parasetamol	200 mg
Asetilsalisilik asit	250 mg
Kafein Anhidrus	50 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	1345 mg
Sorbitol (E420)	50 mg
Aspartam (E951)	10 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU
Efervesan tablet.
Beyaz, yuvarlak, düz yüzeyli efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
16 yaş ve üstü adölesanlar ile erişkinlerde 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:
Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar önerilir:

Yetişkinler ve 16 yaş ve üstü adolesanlar:
Gerektiğinde, günde 3 defaya kadar (genellikle 4-8 saatte bir), 1-2 tablettir (MULTİCOLD, 200 mg parasetamol + 250 mg asetilsalisilik asit + 50 mg kafein içerir).

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

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

Uygulama süresi:
MULTİCOLD, hekim aksini önermemişse, 3-4 günden daha uzun bir süreyle veya daha yüksek dozlarda kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:
MULTİCOLD, ağızdan kullanım içindir.
MULTİCOLD, bir bardak suda (150 mL) eritilerek bekletilmeden içilmelidir.

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 spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
MULTİCOLD yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar
MULTİCOLD aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:
- Salisilatlar, parasetamol, kafein veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Salisilatlara veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar 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. Bölüm 4.6),
- Reye sendromu gelişme riski nedeni ile suçiçeği ya da grip-benzeri hastalığı olan 16 yaş ve üstü adolesanlarda
- 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. Bölüm 4.5)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

MULTİCOLD, aşağıdaki durumlarda sadece doktor tavsiyesiyle 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'lere / antiromatiklere veya diğer alerjenik maddelere karşı aşırı duyarlılık,
- Hepatik fonksiyon bozukluğu (örn: kronik alkol bağımlığına, 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. Bölüm 4.5 ve 4.8),
- Hipertiroidizm,
- Cerrahi prosedürlerden önce

Eğer önerilen doz aşılırsa 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 ölümle 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. MULTİCOLD 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.

MULTİCOLD, enfeksiyon bulgularını maskeleyebilir.
Ateş düşürücü etkisi, hastalık iyileşmesini taklit edebilir.

<u>Gastrointestinal etkiler</u>
Asetilsalisilik asit ve selektif COX-2 inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Tüm NSAİİ'ler 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'lerle 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, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif seretonin geri-alım inhibitörleri veya kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan düşük doz asetilsalisilik asit gibi trombosit agreagasyon inhibitörleri gibi ülser veya kanama riskini arttırabilecek ilaçları kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Eğer, gastrointestinal kanama veya ülserler ortaya çıkarsa, asetilsalisilik asit tedavisi kesilmelidir. Özellikle kanama ve perforasyon komplikasyonları (Bkz. Bölüm 4.3) 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, NSAİ 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. Bölüm 4.5).

MULTİCOLD kullanırken aşırı kafein (örneğin, kahve, çay, yiyecek, diğer ilaçlar ve içecekler) tüketiminden kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.9).

Yardımcı madde uyarıları:
- MULTİCOLD 16,01 mmol (368,23 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.
- MULTİCOLD sorbitol içermektedir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- MULTİCOLD bir fenilalanin kaynağı olan aspartam içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

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. Bölüm 4.4 ve 4.8)
- Hipoglisemik etkin maddeler, valproik asit, metotreksat (Bkz. Bölüm 4.3).

Asetilsalisilik asit, aşağıdaki etkin maddelerin etkilerini azaltabilir:
- Diüretikler (örneğin, aldosteron antagonistleri)
- Ürikozürik ajanlar (örneğin, probenesid, sülfinpirazon, 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, antiepileptikler ve rifampisin gibi) birlikte alındığı takdirde, karaciğer harabiyetine yol açabilir. Aynı durum hepatotoksik potansiyel taşıyan maddeler ve alkol kötüye kullanımı için de geçerlidir.

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

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

Parasetamol ve AZT'nin (zidovudin) eş zamanlı olarak kullanılması nötropeni riskini artırır. Bu nedenle, MULTİCOLD ile AZT sadece doktor önerisiyle birlikte alınmalıdır.

Laboratuvar sonuçları üzerindeki etkiler:
Parasetamol alınması, laboratuarda 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 arttırır.

Kinolon karboksilik asit tipi giraz inhibitörlerinin eş zamanlı uygulanması, kafeinin ve metaboliti paraksantinin 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 olan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Asetilsalisilik asit / parasetamol / kafein kombinasyonunun gebelikte kullanımı ile ilgili veriler ya çok sınırlıdır veya hiç yoktur. Mevcut veriler, her bir etkin maddenin (aşağıya bakınız) kullanımı ile ilgilidir. MULTİCOLD, sadece mutlaka gerekli ise, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde uygulanabilir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde MULTİCOLD kullanımı kontrendikedir.
Asetilsalisilik asit
Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya emriyo-fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir.

Epidemiyolojik çalışmalardan edinilen veriler gebeliğin erken dönemlerinde bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve deformite riskinin arttığını düşündürtmektedir. 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. Bölüm 5.3).

Asetilsalisilik asit içeriği nedeniyle, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesinlikle gerekli olmadığı sürece MULTİCOLD 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 arteriyozusun 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 fertilitesini 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, MULTİCOLD 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: ≥1/10
Yaygın: ≥1/100 ilâ <1/10
Yaygın olmayan: ≥1/1.000 ilâ <1/100
Seyrek: ≥1/10.000 ilâ <1/1.000
Çok seyrek: <1/10.000
Bilinmiyor: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Sabit dozda parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein kombinasyonuyla 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

MULTİCOLD 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 eş zamanlı 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, anfilaktik 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: Erozif gastrit, üst abdominal şikayetler

Hepatobiliyer hastalıklar
Çok seyrek: Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, transaminazlarda artış

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları
Seyrek: Şiddetli deri reaksiyonları (eritema mültiforme 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 mediyastinal hastalıklar
Çok seyrek: NSAİİ'lere alerjik olan kişilerde bronkospazm

Hepatobiliyer hastalıklar
Seyrek: Transaminazlarda artış

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları
Seyrek: 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 alt abdominal bölgede 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 ölümle sonuçlanabilir. Aynı zamanda, karaciğer transaminazları (AST, ALT), laktat dehidrogenaz ve bilirubin konsantrasyonlarında yükselme ile birlikte ilacın alımından 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, myokardiyal 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, konvülziyonlar, 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 içerisinde 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 kuşkulanıldığında, 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 grubu: Diğer analjezik ve antipiretikler
ATC kodu: N02BA51

Parasetamol, çok zayıf 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, prostanoidlerin (prostaglandin E_2, prostaglandin I_2 ve tromboksan A_2) oluşumunun inhibisyonu şeklinde tanımlanmıştır. Asetilsalisilik asit, belirgin, geri dönüşümsüz bir trombosit agregasyon inhibe edici etkisiye sahiptir.

Kafein, terapötik dozlarda, primer olarak adenozin reseptör antagonisti olarak davranan bir ksantin türevidir. Bu, adenozinin santral sinir sitemi 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, asetilsalisilik 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 bir kısmı bağırsak duvarında salisilata hidrolize olur. Asetilsalisilik asit emildikten sonra hızla salisilata dönüşür, fakat oral uygulamadan sonraki ilk 20 dakikada plazmada ilacın hakim formudur.

Dağılım:
Asetil salisilik asit ve salisilik asit plazma proteinlerine büyük oranda bağlanır ve hızla vücudun tüm bölgelerine dağılır. Plazma asetil salisilik asit konsantrasyonları hızla azalırken, plazma salisilat konsantrasyonları artar. Asetilsalisilik asidin plazma yarı ömrü yaklaşık 15 dakikadır; salisilatın plazma yarı ömrü ise, düşük dozlarda 2-3 saattir.

Salisilatlar anne sütüne ve plasentaya geçerler.

Biyotransformasyon:
Asetil salisilik asitin yıkılmasıyla hızla oluşan salisilatlar başlıca karaciğer metabolizmasıyla elimine edilirler. Metabolitler arasında salisilürik asit, salisil fenolik glukuronid, salisilik açil glukuronid, gentizik asit ve gentizürik asit bulunur. Majör metabolitleri olan salisilürik asit ve salisil fenolik glukuronidin kolayca satüre edilir niteliktedir ve Michaelis-Menten kinetiğini izlerler; diğer metabolik yollar birinci-derece proseslerdir. Sonuç olarak, kararlı plazma salisilat konsantrasyonları dozla orantısız bir şekilde artar.

Eliminasyon:
325 mg'lık bir asetilsalisilik asit dozunu izleyerek, eliminasyon bir birinci-derece prosestir ve serum salisilat yarı ömrü yaklaşık 2 ile 3 saattir; yüksek asetilsalisilik asit dozlarında yarı ömür 15 ile 30 saate çıkar.

250 mg'lık asetil salisilik asit dozunu takiben plazma yarı ömrü yaklaşık 2,8 saattir. 1 g'lık dozda yarılanma ömrü 5 saate uzar. 2 g'lık dozda ise yarı ömrü 9 saate çıkar.

Salisilatlar aynı zamanda değişmemiş olarak idrarla da atılırlar. Bu yol ile atılan miktar doz artışıyla artar ve idrar pH'sına da bağımlıdır: asidik idrarda %2'lik dozla kıyaslandığında, alkali idrarla dozun %30'u atılır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Asetilsalisilik asit doğrusal olmayan bir farmakokinetik profil gösterir.

Parasetamol
Emilim:
Oral uygulamadan sonra parasetamol ince bağırsakta hızla ve hemen hemen tamamen emilir ve doruk plazma konsantrasyonları alındıktan yaklaşık 0,5-2 saat sonra ortaya çıkar.

Dağılım:
Parasetamol 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, karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olur ve esas olarak, idrar yoluyla 24 saat içinde tamamen atılan inaktif glukuronik (yaklaşık %60) ve sülfürik asit (yaklaşık %35) konjugatlarına dönüşür.

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 konjügasyonudur. Kronik karaciğer hastalığı ve plazma albümin ve/veya tromboplastin zamanı oranı anormal olan hastalarda plazma parasetamol yarı ömrü daha uzundur. Terapötik dozlarda plazma proteinlere bağlanma düşüktür (yaklaşık %5 ile %20).

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Özel veri bulunmamaktadır.

Kafein
Emilim:
Kafein yaklaşık 10 dakikalık bir absorpsiyon yarılanma ömrü ile hızla ve tamamen absorbe olur. Doruk konsantrasyonlarına yaklaşık 30-40 dakikada ulaşır.

Dağılım:
Kafein dokuların büyük bir kısmına yayılır, kan-beyin engeli ve plasentayı geçer. Anne sütüne geçer. Protein 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. Böylelikle, eliminasyon süreçlerinde, uzamış yarılanma ömrü ya da toksisite riskleriyle birlikte olabilecek bir satürasyon görülmez. Her bir bileşenin absorpsiyonu hızlıdır ve farmakokinetik özellikleri yönüyle uyumludur. Önemli farmakokinetik etkileşmeler gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 genotoksisite kanıtları göstermiştir, ancak uzun dönemli karsinojenisite 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 tümörijenik etki ile ilişkili hiçbir kanıt üretmemiştir. Parasetamol, IARC uyarınca, non-genotoksik ve non-karsinojenik 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 fertilite indeksinde etki göstermiştir. Bu etkilerin klinik anlamı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidrus
Sodyum hidrojen karbonat
Polivinilpirolidon
Portakal aroması
Asesülfam potasyum
Maltodekstrin
Sorbitol (E 420)
Aspartam (E 951)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 (2x10) ve 30 (3x10) efervesan tablet Silikajelli plastik kapak / Plastik tüp ve karton kutu ambalaj içerisinde sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.
Esenler/İSTANBUL
Tel: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 481 61 11
E-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

238/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2011
Ruhsat yenileme tarihi: 05.10.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ