KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DERMAN 300 mg/100 mg/50 mg kaşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: 300 mg parasetamol, 100 mg propifenazon, 50 mg kafein

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kaşe
Sarımsı beyaz, kokusuz, toz içeren uniform kaşe

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Bu ilaç yetişkinlerde görülen hafif ve orta şiddetli ağrıların ve ateşin semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen ortalama doz:

Yetişkinler: Gerektiğinde 4 veya 6 saatte bir (günde 4 veya 6 kez) 1 kaşe alınır. 24 saat içinde 5 tabletten (1.500 mg parasetamol/500 mg propifenazona eşdeğer) fazla alınmamalıdır.

24 saat içinde 3 gram'dan fazla parasetamol alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Semptomların kontrolünde etkili olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Ağrının erişkinlerde 5 günden fazla sürmesi veya ateşin 3 günden fazla sürmesi, artması veya başka belirtilerin ortaya çıkması halinde klinik durum değerlendirilmelidir.

Boğaz ağrısında klinik durum değerlendirilmeden üst üste 2 günden fazla alınmamalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatoksisite riski nedeniyle, günlük alınan parasetamol dozunun 2.000 mg'ı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:
Bu ilaç ağızdan alınır.
DERMAN alınmadan önce 1-2 saniye suya daldırılır, dil üzerine koyulur ve bir bardak su ile birlikte yutulur.

Özellikle sindirim rahatsızlığı görülürse ilaç tercihen yemekle veya bir yiyecekle birlikte alınmalıdır.

Parasetamol yiyeceklerle birlikte alındığında, yiyecekler motiliteyi ve gastrointestinal geçiş süresini azalttığından parasetamolün emilim süresi artar. Ağrının hızlı bir şekilde giderilmesi için ilacı yemeklerden ve özellikle karbonhidrat oranı yüksek yiyecek yemeden önce alın.

Yiyecek ve içecekle birlikte alınmasının ilacın etkililiği üzerinde etkisi yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
DERMAN, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3). Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği durumunda dozun azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
DERMAN, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). DERMAN, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli ve tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
DERMAN'ın, çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adölesanlarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik hastalar için doz ayarlaması gerekebileceğinden bu hastaların ilacı almadan önce hekim veya eczacılarına danışmaları gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DERMAN aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:
- Parasetamol, propifenazon, metamizol, fenilbutazon veya diğer pirazolonlar (örneğin, bazı pirazolonların kullanımından sonra agranülositoz ile reaksiyona giren hastaları içerir), kafein (veya bunların türevleri, aminofilin, teofilin vb.) veya Bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh kategorisi >9),
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda,
- Şiddetli kalp yetmezliği olanlarda,
- Porfiri (porfiri atağına neden olma riski) ve konjenital glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği (hemolitik anemi semptomu (hemoliz riski)) gibi metabolik hastalıklar durumunda,
- Diskrazi/kan bozuklukları (granülositopeni, agranülositoz), kemik iliği fonksiyon bozuklukları (örn. sitostatik ajanlarla tedavi sonrası) veya hematopoietik sistem hastalıkları olan hastalarda,
- Bebeklerde, çocuklarda ve 18 yaşından küçük adölesanlarda,
- Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon,

- Aktif gastroduodenal ülser,
- Asetilsalisilik asit veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara karşı önceden aşırı duyarlılık (rinit, astım, anjiyoödem veya ürtiker) öyküsü olan hastalarda,
- Gebeliğin üçüncü trimesterinde (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.

- Propifenazon ile ilgili veri/çalışma eksikliği nedeniyle gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.6).
- Bu ilacın uzun süreli ve sık kullanılması önerilmez.
- Hastada ateş veya ağız ülseri gelişirse bunlar granülositopeninin başlangıç semptomları olabileceğinden tedavi derhal durdurulmalı ve kan sayımı (lökosit formülü dahil) izlenmelidir.
- Çok seyrek ciddi deri reaksiyonu olguları rapor edilmiştir. Deride kızarıklık, döküntü, kabarcık veya pullanma olması durumunda tedavi durdurulmalı ve derhal bir doktora başvurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).
- Bu ilacın parasetamol içeren diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Parasetamol içeren başka bir ilaç uygulanıyorsa kullanılan tüm ilaçların içeriği dikkate alınarak günlük maksimum parasetamol dozu olan 3 g aşılmamalıdır.
- Karaciğer hasarı oluşabileceğinden bu ilaç, Bölüm 4.2'de tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda veya daha uzun süre uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.9). Dehidrasyon, kronik yetersiz beslenme veya Gilbert sendromlu hastalar gibi oksidatif hepatotoksisiteyi ve azalmış hepatik glutatyon rezervine işaret eden durumlar ve ayrıca çeşitli ilaçların eş zamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.5), alkolizm, sepsis veya diyabet de terapötik dozlarda parasetamole karşı hepatik toksisite riskinde artışa neden olabilir.
- Karaciğer fonksiyon parametrelerinde yükselmeye, gastrointestinal toksisiteye ve kalıcı böbrek hasarı ile böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropati) yol açabileceğinden, özellikle diğer NSAİİ'ler veya parasetamol ile tedavi görüyorsanız diğer ilaçlarla tedavi sırasında bu ilacın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- Tedavi sırasında diyetle kafein alımının sınırlandırılması önerilir.
- Şiddetli böbrek yetmezliği ve sepsis gibi ciddi hastalığı olan hastalarda veya uzun süre terapötik dozda parasetamol veya parasetamol ve flukloksasilin kombinasyonu ile tedavi edilen malnütrisyonlu ya da glutatyon eksikliğinin diğer kaynaklarına (örn. kronik alkolizm) bağlı hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz (HAGMA) vakaları bildirilmiştir. Piroglutamik asidoza bağlı HAGMA şüphesi varsa, parasetamolün derhal kesilmesi ve yakın takip yapılması tavsiye edilir. İdrar 5-oksoprolin ölçümü, birden fazla risk faktörü olan

hastalarda HAGMA'nın altında yatan nedenin piroglutamik asidoz olduğunu belirlemek için yararlı olabilir.

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda dikkatle ve tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır:

- Anemi, kalp veya akciğer rahatsızlıkları veya böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar ve 65 yaşın üzerindeki hastalar (bu durumlarda ilacın zaman zaman kullanılması kabul edilebilir ancak yüksek dozların uzun süreli uygulanması advers etki riskini artırabilir). Doz ayarlaması gerekebileceğinden bu hastaların ilacı almadan önce doktor veya eczacılarına danışmaları gerekir. Bu hastalarda klinik ve laboratuvar parametrelerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir.
- Gilbert sendromu olan hastalarda parasetamol kullanımı hiperbilirubinemide artışa ve sarılık gibi hiperbilirubinemi klinik semptomlarına yol açabilir.
- Parasetamol ve propifenazon içeriği nedeniyle düzenli olarak alkol tüketen (günde üç veya daha fazla alkollü içecek -bira, şarap, likör, vb.) hastalarda karaciğer hasarı ve mide kanaması riskini artırabilir.
- Özellikle fiziksel egzersiz veya yüksek rakımlı yerlerde bulunmayla ilişkili miyokard iskemisi öyküsü olan hastalar.

DERMAN'ın aşağıdaki özelliklere sahip hastalarda kullanımı tavsiye edilmez:

- İçeriğinde bulunan kafein konvülziyon riskini artırabileceğinden, sinirsel uyarıma neden olan psikolojik rahatsızlıkları ve epilepsisi olan hastalar,
- Hipertansiyonu, tiroid fonksiyon bozukluğu olan ve kafein içeriğinden dolayı daha önce kardiyak aritmi, peptik ülser veya gastrit öyküsü olan hastalar,
- Risk altındaki veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağlı gastrointestinal bozuklukların görüldüğü hastalar,
- Bu ilacın astımı veya kronik obstrüktif solunum yolu rahatsızlığı olan hastalarda kullanımı, akut kriz riskinin artmasına neden olur.

Pediatrik popülasyon:
Bebeklerde, çocuklarda ve 18 yaşından küçük adölesanlarda kullanılması önerilmez.

Analitik testlerle etkileşimler:
Parasetamole bağlı etkileşimler

- Parasetamol, ürik asit ve glukoz tahlillerinin değerlerini değiştirebilir.
- Asetaminofenin terapötik dozlarının uygulanması serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde artışa neden olabilir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2.000 mg'ı aşmaması gerekir.

Parasetamolü ilk kez 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.

Kafeine bağlı etkileşimler

- Kafein, dipiridamol kullanan miyokard perfüzyon sintigrafisinin sonuçlarını değiştirebilir, bu nedenle testten 24 saat önce kafein alımının durdurulması önerilir.
- Vanilmandelik ve 5-hidroksindolasetik asitlerin yanı sıra katekolaminlerin idrar konsantrasyonlarını artırabilir, bu durum feokromositoma veya nöroblastoma tanısında yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu hastalıkların tanısına yönelik testler sırasında kafein alımı yasaklanmalıdır.
- Kafein, diyabet hastalarında kan glukoz düzeylerini yükseltebilir.
- Kanda ürik asit miktar tayininde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol ile ilgili etkileşimler:

Bu ilacın parasetamol ve propifenazon içeriği nedeniyle potansiyel olarak en önemli etkileşimleri arasında aşağıdakiler yer alır:

Parasetamol karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize edilir, bu nedenle aynı metabolik yolları kullanan veya bu yolları etkileyebilen, inhibe edebilen veya uyarabilen diğer ilaçlarla etkileşime girebilir. Metabolitlerinden bazıları hepatotoksiktir, bu nedenle parasetamolün güçlü karaciğer enzim indükleyicileri (rifampisin, bazı antikonvülzanlar, vb.) ile birlikte uygulanması, aksi halde zararsız olabilecek parasetamol dozlarının alınmasından sonra bile hepatotoksik reaksiyonlara yol açabilir. Bu durum özellikle yüksek dozda parasetamol kullanıldığında önemlidir.

- **Antikolinerjikler (propantelin):** Mide boşalma hızının azalmasına bağlı olarak parasetamolün emiliminde etkinin olası inhibisyonuna yol açabilecek azalma.
- **Oral antikoagülanlar (asenokumarol, varfarin):** Antikoagülan etkiyi arttırabilir.
- **Antikonvülzanlar(fenitoin,fenobarbital, metilfenobarbital, pidodon, karbamazepin):** Hepatik metabolizmanın indüksiyonuna bağlı olarak aşırı dozda hepatotoksisitenin artmasının yanı sıra parasetamolün biyoyararlanımında azalma. Antikonvülzanlarla tedavi sırasında parasetamol ile kendi kendine tedavi sınırlandırılmalıdır.
- **Etil alkol:** Karaciğerde hepatotoksik derivatiflerinin üretiminin olası indüksiyonu nedeniyle parasetamol toksisitesinin etkisini artırabilir.
- **Kloramfenikol:** Hepatik metabolizmasının olası inhibisyonuna bağlı olarak kloramfenikolün toksisitesini artırabilir.
- **İzoniazid:** Hepatik metabolizmasının olası inhibisyonu nedeniyle parasetamol klerensinde azalmaya ve etki ve/veya toksisitesinde olası artışa yol açabilir.
- **Lamotrijin:** Hepatik metabolizmasının olası indüksiyonu nedeniyle lamotrijinin biyoyararlanımında azalma ve etkisinde olası azalmaya yol açabilir.
- **Metoklopramid ve domperidon:** Bu ilaçlar gastrik boşalma üzerindeki etkileri nedeniyle parasetamolün ince bağırsakta emilimini arttırır.
- **Probenesid:** Metabolitlerinin bozunmasını ve idrarla atılımını azaltarak parasetamolün plazma yarılanma ömrünü artırır.

- **Propranolol:** Hepatik metabolizmasının olası inhibisyonuna bağlı olarak plazma parasetamol düzeylerinde artışa yol açar.
- **İyon değişim reçineleri (kolestiramin):** Parasetamolün bağırsakta fiksasyonu nedeniyle etkisinin olası inhibisyonu ve parasetamol emiliminde azalmaya yol açabilir.
- **Zidovudin (AZT):** Parasetamol ile eş zamanlı kullanımı beyaz kan hücresi düzeylerinin azalması (nötropeni) riskini artırır. Bu nedenle tıbbi endikasyon dışında parasetamol AZT ile birlikte uygulanmamalıdır.
- **Tropisetron ve granisetron, 5-hidroksitriptamin tip 3 antagonistleri:** Bu ilaçların uygulanması, aralarındaki farmakodinamik etkileşim nedeniyle parasetamolün analjezik etkisini engelleyebilir.
- Parasetamol, flukloksasilin ile eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır, çünkü eş zamanlı kullanımın, özellikle risk faktörleri olan hastalarda, piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

St. John's Wort (Hypericum perforatum–sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.

Propifenazon ile ilgili etkileşimler:

- **Kan değerlerini değiştirebilecek ilaçlarla (antimalaryaller, antitiroidler, sülfonamidler vb.)** tedavi alan kişilere propifenazon uygulanmamalıdır.
- Propifenazon **oral antikoagülanların** etkilerini artırabilir.
- Diğer **NSAİİ'ler, kortikosteroidler, antiplatelet ajanlar ve seçici serotonin reseptör inhibitörleriyle** eş zamanlı kullanımı gastrointestinal advers etki riskini artırabilir.
- **Antihipertansifler (ACE inhibitörleri veya beta blokörler dahil) ve diüretikler:** NSAİİ'ler antihipertansiflerin ve diüretiklerin etkililiğini azaltabilir. NSAİİ'lerle eş zamanlı tedavi, böbrek toksisitesi riskini artırabilir.
- Propifenazon, **MSS depresanlarının (antihistaminikler gibi)** etkisini güçlendirebilir.

Kafein ile ilgili etkileşimler:

- **Oral kontraseptifler:** Oral kontraseptifler, kafeinin karaciğerde parçalanmasını veya metabolizasyonunu yavaşlatabilir.
- **Antihistaminikler:** Kafein, antihistaminikler gibi bazı maddelerin sedatif etkilerine antagonist etki gösterebilir.
- **Antienfektifler:** Kinolon tipi antienfektiflerle (örn. pipemidik asit, siprofloksasin vb.) eş zamanlı kullanım, kafein ve onun metaboliti paraksantinin eliminasyonunu geciktirebilir.
- **Barbitüratlar:** Kafein ve barbitüratların eş zamanlı kullanımı, barbitüratların antikonvülzan etkilerini antagonize edebilir.
- Bu ilacın kafein içeren içeceklerle, diğer **kafein içeren ilaçlar veya MSS uyarıcı ilaçlarla** eş zamanlı olarak kullanımı, aşırı MSS uyarımına yol açarak irritabilite, huzursuzluk veya uykusuzluğa neden olabilir.

- **Adrenerjik bronkodilatörler:** Adrenerjik bronkodilatörlerin kafeinle eş zamanlı kullanımı, ilave MSS uyarımına yol açarak kan basıncında artış, aritmi ve beyin kanaması gibi etkilere yol açabilir.
- **Kalsiyum:** Yüksek miktarda kafeinin eş zamanlı kullanımı kalsiyum emilimini engelleyebilir.
- **Simetidin:** Simetidin, kafeinin karaciğerde parçalanmasını veya metabolizasyonunu yavaşlatabilir.
- **Sitokrom P450 1A2 (CYP1A2):** CYP1A2 enzimi kafeinin metabolizmasında rol oynadığından, kafein bu enziminin substratı olan ilaçlarla etkileşime girebilir.
- Kardiyovasküler veya serebral uyarımı önlemek için kafeinle eş zamanlı **disülfiram** kullanımından kaçınılmalıdır.
- **Eritromisin** kafeinin klirensini azaltabilir.
- **Fenitoin:** Antiepileptik fenitoin ile eş zamanlı tedavi, kafeinin eliminasyonunu arttırabilir ve etkisini azaltabilir.
- **Demir içeren ilaçlar:** Kafein demirin emilimini azaltabilir, bu nedenle en az 2 saat arayla alınmalıdır.
- **Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ):** Furazolidon, linezolid, prokarbazin ve selegilin dahil olmak üzere monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ) ile eş zamanlı kullanım, hipertansiyona, taşikardiye ve kafeinin küçük miktarlarda uygulanması durumunda kan basıncında hafif bir artışa neden olabilir.
- **Lityum** ile eş zamanlı kullanıldığında idrarla atılımını arttırarak terapötik etkisini azaltabilir.
- **Meksiletin**, kafeinin eliminasyonunu %50 oranında azaltabilir ve böylece birikmesi nedeniyle kafeinin olumsuz reaksiyonlarını artırabilir.
- **Sempatomimetikler:** Kafein, kardiyak kronotropizm üzerinde sempatomimetikler, tiroksin vb. ile sinerjistik etki göstererek taşikardi riskini potansiyel olarak arttırabilir.
- **Tütün:** Tütün, kafeinin karaciğerde parçalanmasını veya metabolizasyonunu hızlandırabilir.
- Geniş bir etki yelpazesine sahip maddelerle (örneğin, benzodiazepinler, klozapin) etkileşimler maddeye bağlı olarak değişebilir ve öngörülemez olabilir.
- Kafein teofilin atılımını azaltabilir ve efedrin gibi maddelere bağımlılık potansiyelini arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi
1. ve 2. Trimester: D'dir.

3. Trimester: X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
DERMAN'ın kontrasepsiyon yöntemleri üzerine etkisi ya da DERMAN kullanırken ilave bir kontrasepsiyon uygulanması gerektiğine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Parasetamol
Gebe kadınlara ilişkin mevcut büyük miktarda veri, fetal/neonatal toksisite veya konjenital malformasyonların bulunmadığını göstermektedir. Anne karnında parasetamole maruz kalan çocukların nörolojik gelişimine ilişkin epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar yetersizdir. Klinik olarak gerekliyse gebelik sırasında parasetamol kullanılabilir ancak etkili en düşük doz, mümkün olan en kısa sürede ve mümkün olduğunca seyrek kullanılmalıdır. Parasetamolün bu koşullardaki güvenliliği kanıtlanmadığından, gebelik sırasında diğer ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez.

Propifenazon
Gebeliğin birinci ve ikinci trimesteri
Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyonun/fetüsün gelişimini olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken evrelerinde bir prostaglandin sentezi inhibitörünün kullanımından sonra düşük, kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinin arttığını göstermektedir. Kardiyak malformasyon mutlak riski %1'den azken yaklaşık %1,5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavi süresiyle birlikte arttığı görülmektedir. Hayvanlarda, prostaglandin sentezi inhibitörlerinin uygulanmasının, embriyonik letalitenin yanı sıra implantasyon öncesi ve sonrası kayıplarda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, organogenetik dönem boyunca bir prostaglandin sentezi inhibitörü uygulanan hayvanlarda, kardiyovasküler malformasyon dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir.

DERMAN, bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) olan propifenazon içerir. Gebeliğin 20. haftasından itibaren bu ilacı almak fetüste böbrek fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak oligohidramnioza neden olabilir. Bu, tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir ve genellikle tedavinin kesilmesiyle düzelir. Ayrıca, ikinci trimesterde tedaviyi takiben duktus arteriyozus daralması olguları bildirilmiştir ve bunların çoğu tedavinin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Bu nedenle gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde kesinlikle gerekli olmadıkça DERMAN uygulanmamalıdır. DERMAN gebe kalmaya çalışan bir kadın tarafından veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılıyorsa doz ve tedavi süresi olabildiğince azaltılmalıdır.

Gebeliğin 20. haftasından itibaren birden fazla gün boyunca DERMAN'a maruz kalınması durumunda oligohidramnios ve duktus arteriyozus daralması kontrolü için prenatal izleme düşünülmelidir. Oligohidramnios veya duktus arteriyozus daralması tespit edilirse tedavi kesilmelidir.

Gebeliğin üçüncü trimesteri

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri fetüste aşağıdakilere yol açabilir:

- Kardiyo-pulmoner toksisite (duktus arteriyozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyonla birlikte).
- Böbrek fonksiyon bozukluğu (yukarıya bakınız);

Ayrıca prostaglandin sentezi inhibitörleri gebeliğin sonunda anne ve bebekte şunlara yol açabilir:

- Çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen antiplatelet tipi etki nedeniyle kanama süresinin olası uzaması.
- Doğumun gecikmesine veya uzamasına neden olabilecek uterus kasılmalarının inhibisyonu.

Sonuç olarak, DERMAN gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Kafein

Gebe kadınlarda kafeinin güvenliliği belirlenmemiştir. Yüksek dozların uygulanması erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir, bu nedenle günlük kafein dozunun azaltılması ve 300 mg/gün'den fazla alınmaması önerilir. Kafeinle ilgili yapılan çalışmalarda, insanlarda konjenital malformasyon ile annenin kafein tüketimi arasında bir ilişki görülmemiştir. Kafein, plasentayı geçerek annedeki konsantrasyona benzer doku konsantrasyonlarına ulaşır ve aşırı kullanıma bağlı olarak fetal aritmilere neden olabilir. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Parasetamol

Parasetamol anne sütüne geçer ancak anne sütüne geçen miktarı klinik olarak anlamlı değildir. Anne sütüyle beslenen çocuklarda olumsuz etki bildirilmemiştir. Parasetamol, önerilen dozun aşılmaması kaydıyla emziren kadınlarda kullanılabilir. Uzun süreli kullanım durumunda dikkatli olunmalıdır.

İnsanlarda herhangi bir sorun tanımlanmamıştır. Anne tarafından 650 mg'lık bir dozun alınmasından sonraki 1 veya 2 saat içinde anne sütünde maksimum 10 ila 15 mikrogram/mL (66,2 ila 99,3 mikromol/L) konsantrasyonları ölçülse de, emzirilen bebeklerin idrarında parasetamol veya metabolitleri tespit edilmemiştir. Anne sütünde yarılanma ömrü 1,35 ila 3,5 saattir.

Propifenazon

Propifenazon anne sütüne geçtiğinden ve güvenlilik çalışmaları ve verileri mevcut olmadığından emzirme döneminde kullanılmaması önerilir.

Kafein

Kafein süte çok küçük miktarlarda, yaklaşık %1 oranında geçer. Bazı durumlarda ve ilacın uzun süreli kullanımından sonra anne sütüyle beslenen bebeklerde kafeinin birikimi nedeniyle irritabilite ve uyku düzeninde değişiklikler gözlendiğinden kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme Yeteneği/Fertilite
Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların yumurtlama üzerindeki etkisi nedeniyle kadın doğurganlığında tedavinin kesilmesinden sonra geri döndürülebilir şekilde azalmaya neden olabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Parasetamolün prostaglandin sentezini inhibe ettiği düşünüldüğünden doğurganlığı etkilemesi mümkündür ancak bu etki kanıtlanmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
DERMAN'ın önerilen dozlarda kullanımı bazı durumlarda baş dönmesi veya somnolansa yol açabildiğinden ilaca verilen yanıtın gözlemlenmesi önerilir. Böyle bir etki görülmesi durumda araç ve makine kullanımından kaçınılması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler
DERMAN'ın 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 anaflaktik şok vakaları bildirilmiştir. Parasetamol ve propifenazon kullanımı ile ilişkili olarak bazı trombositopeni, 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 verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

<u>Parasetamole bağlı yan etkiler:</u>

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni ve pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyon ve anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Hipoglisemi
Bilinmiyor: Yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz
Parasetamol kullanan risk faktörleri olan hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz vakaları gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bu hastalarda düşük glutatyon düzeyinin bir sonucu olarak piroglutamik asidoz meydana gelebilir.

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Baş dönmesi ve somnolans

Vasküler hastalıklar
Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor: Bronkospazm ve astım (analjezik astım sendromu dahil)

Gastrointestinal hastalıklar
Bilinmiyor: Bulantı, kusma, mide rahatsızlığı, diyare ve karın ağrısı

Hepato-biliyer hastalıklar
Seyrek: Hepatik transaminaz düzeylerinde artış
Çok seyrek: Hepatotoksisite (sarılık)
Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği, hepatit, doza bağlı karaciğer yetmezliği, karaciğer nekrozu (ölümcül sonuçlar dahil). Kronik onaylanmamış kullanım, ölümcül sonuçlar da dahil olmak üzere hepatik fibroz ve hepatik siroza yol açabilir.

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları
Seyrek: Parasetamole bağlı olarak deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstüloz, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)
Çok seyrek: Ciddi deri reaksiyonları, sabit ilaç erüpsiyonu,
Bilinmiyor: Ödem ve alerjik anjiyoödem, döküntü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok seyrek: Steril piyüri (idrarda bulanıklık), böbreklerde olumsuz etkiler (bkz. Bölüm 4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
Bilinmiyor: Özellikle aşırı doz durumunda böbrek hasarı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Seyrek: Halsizlik

Propifenazona bağlı yan etkiler:
Önerilen dozlarda genellikle advers reaksiyon görülmez.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Trombositopeni, agranülositoz, lökopeni, nötropeni ve hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Kızarıklık veya prürit, kabarcıklı deri değişiklikleri (bireysel olgularda Stevens-Johnson sendromu veya Lyell sendromu), ürtiker veya şok gibi alerjik deri reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Baş dönmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Çok seyrek: Nefes darlığı

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı ve kusma
Bilinmiyor: Epigastrik ağrı, diyare ve abdominal ağrı

Kafeine bağlı yan etkiler:
Oral kafein içeren ilaçların kullanımı sırasında sıklığı tam olarak belirlenemeyen aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

En sık bildirilen advers reaksiyonlar Merkezi Sinir Sistemini etkilerken, daha az sıklıkla gastrointestinal advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Uykusuzluk, ajitasyon, irritabilite, orta derecede deliryum ve baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar
Bilinmiyor: Bulantı, kusma ve gastrointestinal irritasyon

Bu advers etkiler kafein duyarlılığına ve günlük doza bağlıdır. Kafein düşük dozlarda alındığında dahi duyarlı kişilerde uykusuzluk, huzursuzluk, taşikardi ve olası gastrointestinal reaksiyonlara yol açabilir.

Yüksek dozda kafein çarpıntı, aritmi, taşikardi, hipertansiyon ve yüzde kızarıklık gibi kardiyak etkilere neden olabilir.

Şüpheli advers reaksiyonlarının 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

Parasetamol:

Doz aşımı durumunda derhal bir doktora veya zehir kontrol merkezine başvurun. Toksisite bulgu veya semptomlar belirgin olmasa bile hem yetişkinler hem de çocuklar için acil tıbbi müdahale çok önemlidir.

Akut toksisite
Şiddetli toksikasyonun en önemli etkisi hepatoksisitedir: Parasetamolün reaktif metabolitlerinin karaciğer hücrelerinin proteinlerine bağlanması hepatoselüler hasara yol açar. Terapötik dozlarda bu metabolitler glutatyon ile bağlanarak toksik olmayan konjugatlar oluşturur. Yüksek doz aşımı durumunda, karaciğere (glutatyon oluşumunu destekleyen) SH sağlayan kaynaklar tükenir, toksik metabolitler birikir ve karaciğer hücrelerinde nekroz meydana gelir; bunun sonucunda hepatik komaya ilerleyen karaciğer fonksiyon yetersizliği ortaya çıkar. Böbrek tübüler nekrozunun bir sonucu olarak böbrek hasarı da ayrıca tanımlanmıştır.

Alkol veya bazı ilaçların kullanımı veya şiddetli yetersiz beslenme hastalarda doz aşımı sınırı düşürülebilir.

Kronik toksisite
Kronik toksisite çeşitli karaciğer yetmezliklerini içerir (toksisite belirtileri bölümüne bakınız). Parasetamolün kronik toksisitesi ve özellikle nefrotoksisitesine ilişkin veriler tartışmalıdır.

Günde 4 g'ın üzerindeki dozların kronik alımı, geçici hepatotoksisiteye neden olabilir. Ayrıca böbreklerde tübüler nekroz ve miyokard hasarı gelişebilir.

Toksisite semptomları
Doz aşımı semptomları arasında bulantı, baş dönmesi, kusma, iştah kaybı, ikter, karın ağrısı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, terleme ve genel halsizlik yer alır. Doz aşımı durumunda önemli semptom veya belirtiler olmasa bile hasta bir tıp merkezinde hızla tedavi edilmelidir; çünkü ölüme yol açabilecek doz aşımı durumlarında bile belirtiler genellikle doz alındıktan hemen sonra değil, üçüncü günden sonra ortaya çıkar. Karaciğer nekrozu ölüme yol açabilir. Aynı şekilde akut böbrek yetmezliği de ortaya çıkabilir.

Parasetamol intoksikasyonu karaciğerin hızla büyümesine, transaminaz ve bilirubin düzeylerinin yükselmesine, protrombin zamanının patolojik hale gelmesine, idrar çıkışının bozulmasına ve hafif azoteminin gelişmesine neden olur. Akut ve/veya kronik doz aşımında hipokalemi ve metabolik asidoz (laktik asidoz dahil) gelişebilir. 3 veya 5 gün sonra ortaya çıkan klinik belirtiler genellikle ikter, ateş, fetor hepatikus, hemorajik diyatez, hipoglisemi ve karaciğer yetmezliğidir. Karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati ve beyin ödemine progrese olarak ölüme yol açabilir.

Şiddetli karaciğer hasarı olmasa bile şiddetli tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir; bağırsaklarda ağrı, hematüri ve proteinüri kuvvetle buna işaret eder.

Parasetamol doz aşımı, aşırı dozajın alınmasından başlayarak dört aşamada değerlendirilir:

- **1. AŞAMA** (12-24 saat): Bulantı, kusma, terleme ve anoreksi
- **2. AŞAMA** (24-48 saat): Semptomlar tamamen kaybolmasa da klinik iyileşme; AST, ALT, bilirubin ve protrombin düzeyleri yükselmeye başlar
- **3. AŞAMA** (72-96 saat): Hepatotoksisitenin tepe noktası; AST için 20,000 değerleri görülebilir
- **4. AŞAMA** (7-8 gün): İyileşme

Hepatotoksisite meydana gelebilir. Minimum toksik doz yetişkinlerde 6 g, çocuklarda ise 100 mg/kg'ın üzerindedir. 20-25 g'ın üzerindeki dozlar potansiyel olarak ölümcüldür. Hepatotoksisite belirtileri bulantı, kusma, anoreksi, halsizlik, terleme, abdominal ağrı ve diyareyi içerir. Hepatotoksisite, alımdan 48-72 saat sonra ortaya çıkar. Alınan dozun 150 mg/kg'dan fazla olması veya alınan miktarın belirlenememesi durumunda, alımdan 4 saat sonra serum parasetamol için örnek alınmalıdır. Hepatotoksisite durumunda karaciğer fonksiyon testi yapılır ve test 24 saat arayla tekrarlanır. Karaciğer yetmezliği ensefalopati, koma ve ölüme neden olabilir.

Alımdan 4 saat sonra 300 mikrogram/mL'den yüksek plazma *parasetamol* düzeylerinin bulunması, hastaların %90'ında karaciğer hasarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu durum, plazma *parasetamol* düzeyleri alımdan 4 saat sonra 120 mikrogram/mL veya alımdan 12 saat sonra 30 mikrogram/mL düzeyini aştığında ortaya çıkmaya başlar.

Toksisitenin tedavisi
Yaşamsal belirtilerin izlenmesi, farklı laboratuvar parametrelerinin ve dolaşım durumunun kontrolü dahil olmak üzere tıbbi yoğun bakım uygulanmalıdır.

Her durumda, tercihen alımdan sonraki 6 saat içinde aspirasyon ve mide lavajı yapılmalıdır. Aynı şekilde, hemodiyaliz ve hemoperfüzyon da maddenin eliminasyonuna yardımcı olur. Plazma parasetamol düzeyinin izlenmesi önerilir.

Parasetamol intoksikasyonu şüphesinde SH kaynakları (örneğin metiyonin, sistamin veya N-asetilsistein), reaktif metabolitlerle konjuge olduğu ve dolayısıyla detoksifikasyona yardımcı olduğundan, alımdan sonraki 10 saat içinde intravenöz olarak uygulanmalıdır. N-asetilsistein alındıktan 48 saat sonra belli bir dereceye kadar koruma sağlayabilir.

Parasetamol toksisitesi için **spesifik antidot**: N-asetilsistein. Aşağıdaki tabloya göre 20 saat 15 dakika boyunca **intravenöz (IV)** yoldan uygulanan 300 mg/kg N-asetilsistein (1,5 mL/kg %20 sulu çözeltiye eşdeğer; pH: 6,5) önerilir.

1. **YETİŞKİNLER**
   - Yükleme dozu: 150 mg/kg N-asetilsistein (0,75 mL/kg %20 sulu çözeltiye eşdeğer; pH: 6,5), intravenöz olarak veya 200 mL %5 dekstrozda seyreltilerek 15 dakika boyunca yavaşça uygulanır.
   - İdame dozu:

   a) Başlangıçta, 50 mg/kg (0,25 mL/kg %20 N-asetilsistein sulu çözeltisine eşdeğer; pH: 6,5) 500 mL %5 dekstroz içinde 4 saat boyunca yavaş infüzyonla verilir.
   b) Ardından, 100 mg/kg (0,50 mL/kg %20 N-asetilsistein sulu çözeltisine eşdeğer; pH: 6,5) 1000 mL %5 dekstroz içinde 16 saat boyunca yavaş infüzyonla verilir.

2. **ÇOCUKLAR**
   Pulmoner damar tıkanıklığını önlemek için %5 dekstroz infüzyon çözeltisinin hacmi çocuğun yaşına ve kilosuna göre ayarlanmalıdır.

İntoksikasyondan sonraki 8 saat içinde uygulandığında antidotun etkinliği en yüksek düzeydedir. Etkisi sekizinci saatten sonra giderek azalır ve intoksikasyondan 15 saat sonra etkisiz hale gelir.

Kan testi sonuçları kandaki parasetamol düzeyinin 200 µg/mL'den az olduğunu gösterdiğinde, %20 N-asetilsistein sulu çözeltisinin uygulanması durdurulabilir.

IV N-asetilsisteinin olumsuz etkileri: Seyrek olarak, genellikle infüzyonun başlangıcından itibaren 15 dakika ila 1 saat içinde deri döküntüleri ve anafilaksi gözlemlenmiştir.

Oral yoldan, antidot N-asetilsistein aşırı dozlamadan sonraki 10 saat içinde uygulanmalıdır. Yetişkinler için önerilen antidot dozu:
- 140 mg/kg vücut ağırlığı miktarında bir başlangıç dozu
- 4 saatte bir olmak üzere 17 doz 70 mg/kg vücut ağırlığı

Hoş olmayan kokusu ve tahriş edici veya sklerozan özellikleri nedeniyle her doz, uygulanmadan önce kolalı içecek, üzüm suyu, portakal suyu veya su ile %5 oranında seyreltilmelidir. Uygulamadan sonraki bir saat içinde hastanın kusması halinde doz tekrarlanmalıdır. Antidot gerekirse duodenal entübasyon yoluyla (su ile seyreltilerek) uygulanabilir.

Kafein:
Kafein doz aşımı durumunda ortaya çıkan semptomlar, merkezi sinir sisteminin aşırı uyarılması (uykusuzluk, huzursuzluk, kusma, konvülsiyonlar ve heyecan semptomları) ve gastrointestinal irritasyona (bulantı, kusma, ishal, abdominal ağrı) bağlıdır.

Akut kafein doz aşımının tedavisi öncelikle semptomatik ve idame tedavisinden oluşur.

Propifenazon:
Doz aşımı belirtileri abdominal ağrı, bulantı, kusma, somnolans, heyecan, solunum depresyonu, konvülsiyon ile hipotansiyon, şok ve oligüriyle birlikte komayı içerir.

Yetişkin hastalarda ağızdan alınan 10 g'lık doz ölümcül olabilir.

Tedavi semptomatiktir. İlaç, gastrik lavaj, zorlu diürez veya diyaliz ve ardından aktif kömür uygulanmasıyla mümkün olan en kısa sürede vücuttan atılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Parasetamol, psikoleptikler hariç kombinasyonlar
ATC kodu: N02BE51

Etki mekanizması

Parasetamol:
Parasetamol, aynı zamanda antipiretik özelliklere sahip olan bir analjezik ilaçtır.

Parasetamolün etki mekanizması tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte prostaglandinlerin sentezini Merkezi Sinir Sistemi düzeyinde inhibe ederek ve daha az ölçüde periferik düzeyde ağrılı dürtü oluşumunu bloke ederek etki ettiği bilinmektedir.

Parasetamolün, Merkezi Sinir Sistemindeki siklooksijenaz enzimlerinin (özellikle COX-3) bloke edilmesi yoluyla prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek ağrı eşiğini arttırdığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, parasetamol periferik dokulardaki siklooksijenazları önemli ölçüde inhibe etmez.

Parasetamol, nosiseptif sinyallerin periferik dokulardan omuriliğe iletilmesini engelleyen inen serotonerjik yolakların aktivitesini uyarır. Bu anlamda bazı deneysel veriler, intraspinal olarak uygulanan farklı serotonerjik reseptör alt tiplerinin antagonistlerinin uygulanmasının, parasetamolün antinosiseptif etkisini ortadan kaldırabildiğini göstermektedir.

Ateş düşürücü (antipiretik) etki, termoregülasyon sürecinin fizyolojik koordinasyon organı olan hipotalamusta PGE_1 sentezinin inhibisyonuyla ilişkilidir.

Propifenazon:
Propifenazon analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir. Analjezik etki mekanizması, siklooksijenazın inhibe edilmesi yoluyla prostaglandin sentezinin inhibisyonundan oluşur. Propifenazon, somatik ağrıyı hafifletir, visseral ağrı üzerinde çok az etkiye sahiptir. Antipiretik etki mekanizması merkezidir ve termolizis, kutanöz vazodilatasyon ve terlemede artışa neden olur.

Kafein:
Kafein temel olarak adenozin reseptörlerinin bir antagonistidir, A1, A2A ve A2B alt tiplerinin adenozin reseptörlerini bloke eder, böylece MSS'de adenozinin inhibitör etkisini azaltır. Bu blokaj, kafeinin hafif sinir uyarıcı etkisinden sorumludur, çünkü adenozinin sinir sistemi hücreleri tarafından absorpsiyonu, uyku ve sedasyonu tetikleyen mekanizmalardan biridir. Ayrıca bu reseptör alt tiplerinden biri olan A1, nörotransmisyon mekanizmalarını düzenlemesi nedeniyle önemli bir rol oynamaktadır. Bu anlamda, kafeinin norepinefrin ve dopamin salınımını hafifçe arttırdığı ve beynin birçok bölgesinin sinirsel aktivitesini arttırdığı görülmektedir.

Ayrıca kafeinin kalp üzerinde kalp atım hızını uyaran ve kalp debisini artıran pozitif kronotropik ve inotropik etkisi vardır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Parasetamol:
Emilim:
Oral olarak biyoyararlanımı %75-85'tir. Yaygın ve hızlı bir şekilde emilir, farmasötik forma bağlı olarak maksimum plazma konsantrasyonlarına 0,5-2 saatlik bir sürede ulaşır.

Dağılım:
Oral uygulamadan sonra plazma yarılanma ömrü 1,5-3 saattir. Plazma proteinlerine bağlanma düzeyi %10'dur. Maksimum etkiye ulaşma süresi 1 ila 3 saat, etki süresi ise 3 ila 4 saattir.

Biyotransformasyon:
Terapötik dozlardan sonra parasetamol glukronik asit (%60) ve sülfirik asit (%35) ile karaciğerde konjugasyona uğrar. Genellikle, hepatik sitokrom P450 enzimleri (CYP2E1 ve CYP3A4) ile metabolize edilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamolün metabolizması yavaşlayabilir.

Eliminasyon:
Parasetamolün metabolizması, doğrusal kinetiğe göre hepatik ilk geçiş etkisine uğrar. Ancak 2 g'ın üzerindeki dozlar uygulandığında bu doğrusallık ortadan kalkar. Parasetamol esas olarak karaciğerde (%90-95) metabolize edilir, böbrekler tarafından glukuronik asit ile konjugat olarak ve daha az oranda sülfürik asit ve sistein olarak idrar yoluyla elimine edilir. Sadece

yaklaşık %1 ila 3'ü değişmeden atılır. Doz aşımı durumunda, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, yaşlılarda ve çocuklarda parasetamolün eliminasyonu gecikir. Yüksek dozlar olağan hepatik metabolizasyon mekanizmalarını satüre edebilir ve glutatyon tükenmesine bağlı olarak hepatotoksik ve muhtemelen nefrotoksik metabolitlere yol açan alternatif metabolik yolların kullanılmasına yol açabilir.

Propifenazon:

Emilim:

Propifenazonun %90'ı oral olarak emilir. 2,1 mikrogram/mL'lik maksimum plazma konsantrasyonuna 1-3 saat içinde ulaşılır.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı %10 ile %20 arasındadır ve dağılım hacmi 1,3 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Propifenazon temel olarak karaciğerde metabolize olur. Ana metabolit idrarla atılan (%80) N-desmetilpropifenazondur. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde propifenazonun metabolizması yavaşlayabilir.

Eliminasyon:

Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 1 ila 1,5 saattir. Karaciğerde metabolize edilir ve yaklaşık %0,6'sı değişmeden, geri kalanı metabolitler halinde idrarla atılır.

Kafein:

Emilim:

Kafein, oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden hızla emilir ve vücutta yaygın olarak dağılır. 5 mg/kg vücut ağırlığı dozunun uygulanmasından sonra 30-40 dakikada 9-10 µg/mL'lik Cmax değerlerine ulaşılır. Oral olarak uygulanan kafeinin biyoyararlanımı neredeyse tamdır.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma düzeyi %30-40 ve dağılım hacmi 0,52 ila 1,06 L/kg'dır. Madde tüm vücut bölümlerine dağılır, kan-beyin bariyerini ve plasenta bariyerini hızla geçer, anne sütüne de geçer.

Biyotransformasyon:

Kafeinin idrarla atılan ana metabolitleri 1-metilürik asit, l-metilksantin ve 5-asitilamin-6-amino-3metilurasil'dir.

Eliminasyon:

Kafeinin plazma yarılanma ömrü 4,1 ile 5,7 saat arasında değişir ancak 9 ila 10 saatlik değerler de mevcuttur, bu da bireyler arası ve birey içi değişkenlik olduğunu göstermektedir.

Kafein karaciğerde demetile ve kısmen oksidize edilir; esas olarak böbrekler yoluyla elimine edilir. 48 saatlik idrarda, uygulanan dozun en fazla %86'sı bulunmuştur, bunun yalnızca %1,8'i değişmeden, geri kalanı esas olarak 1-metilürik asit (%12-38), 1-metilksantinler (%8-19) ve 5- asetilamino-6-amino-3-metil-urasil (%15) olarak elimine edilmiştir. Dozun yalnızca

%2-5'i dışkıyla atılır. Ana metabolit, toplam miktarın %44'üne eşdeğer olan 1,7-dimetilürik asittir.

Doğrusal/Doğrusal Olmayan Durum:
Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamol ve propifenazonun metabolizması ve atılımı yavaşlayabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Parasetamol
Üreme ve gelişimsel toksisitenin değerlendirilmesi için halihazırda kabul edilen standartları kullanan konvansiyonel çalışma mevcut değildir.

Terapötik dozlarda parasetamol toksik etki göstermez ve yalnızca çok yüksek dozlarda hayvanlarda ve insanlarda hepatik sentrilobüler nekroza neden olur. Benzer şekilde çok yüksek doz seviyelerinde parasetamol köpek ve kedilerde ve çok nadiren insanlarda methemoglobinemiye ve oksidatif hemolize neden olur.

Sıçanlarda ve farelerde yürütülen kronik, subkronik ve akut toksisite çalışmalarında gastrointestinal lezyonlar, kan sayımında değişiklikler, karaciğer ve böbrek parankiminde dejenerasyon (nekroz dahil) gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler bir yandan etki mekanizmasına, diğer yandan parasetamolün metabolizmasına bağlanmıştır. Buna ek olarak metabolitlerin insanlarda toksik etkilere ve organlarda buna bağlı değişikliklere yol açtığı görülmüştür. Ayrıca, terapötik dozlarla uzun süreli kullanım (örn. 1 yıl) sırasında çok seyrek olarak geri döndürülebilir kronik agresif hepatit olguları tanımlanmıştır. Subtoksik dozlarda zehirlenme belirtileri 3 haftalık tedaviden sonra ortaya çıkabilir. Bu nedenle parasetamolün uzun süre ve yüksek dozda alınmaması gerekir.

Ek araştırmalarda parasetamolün terapötik (toksik olmayan) dozlarda kullanımıyla ilişkili genotoksik riskine dair kanıt bulunmamıştır.

Sıçanlarda ve farelerde yapılan uzun süreli çalışmalarda, hepatotoksik olmayan dozlarda parasetamol ile tümör potansiyeline yönelik kanıt elde edilmemiştir.

Üreme yeteneği/fertilite:
Hayvanlarda yapılan kronik toksisite çalışmaları, yüksek dozda *parasetamolün* testiküler atrofiye ve spermatogenezin inhibisyonuna neden olduğunu göstermektedir; Bu durumun insanlarda kullanımı açısından önemi bilinmemektedir.

Propifenazon
Propifenazonun mutajenezini ve teratojenezini değerlendirmeye yönelik hayvan çalışmalarında, ilacın teratojenik veya mutajenik olduğuna veya söz konusu çalışmaların koşulları altında embriyoletalite belirtilerine yönelik kanıt elde edilmemiştir.

Aynı şekilde, propifenazon karsinogenez çalışmaları, ilacın malign tümör oluşumuyla ilişkili olmadığını göstermiştir.

Kafein
Kafeinin hayvanlarda büyük miktarlarda ve tek dozda, küçük fakat tekrarlanan dozlarda veya kas içi enjeksiyon yoluyla uygulanması, fetusun büyümesinde gecikmelere, kas-iskelet sisteminde (parmaklar, falankslar ve iskelet) fetal anomalilere, gastrointestinal sistemde patolojik değişikliklere ve ülser oluşumuna neden olabilir.

Laboratuvar hayvanlarına letal dozlarda uygulanan kafein, merkezi uyarıcı etkilerinin bir sonucu olarak nöbetlere neden olmuştur. Bu dozlarda ölüm, solunum yetmezliğinden kaynaklanır.

Farelerle yapılan çalışmalarda sperm motilite parametrelerinde azalma, fetüs ağırlığı, sayısı ve canlılıklarında azalma gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Karamelli nişasta

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda, alüminyum folyoda 1 adet kaşe.

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

7. RUHSAT SAHİBİ
Gripin İlaç A.Ş .
Büyükdere Cad. No : 126
Özsezen İş Merkezi, C Blok Kat: 11
Esentepe / Şişli / İSTANBUL
Tel : 0 212 356 19 99
Fax : 0 212 356 20 03

8. RUHSAT NUMARASI
132 / 74

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.10.1983
Ruhsat yenileme tarihi: 19.11.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ