

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYLOL PLUS 500 mg/30 mg tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 500 mg parasetamole eşdeğer 520,833 mg parasetamol DC 96 ve 30 mg kafein anhidrit içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hafif ve orta şiddette ağrılar (baş ağrısı, migren, dismenore, boğaz ağrısı, kas-iskelet ağrıları, osteoartrite bağlı ağrılar) ve ateşin giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki çocuklar:

4-6 saat ara ile 1-2 tablet önerilir. Günlük en yüksek doz 4000 mg'dır.

Hekim önerisi yoksa üç ardışık günden daha fazla kullanılmamalıdır.

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

Uygulama şekli:

Oral olarak uygulanır. Bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (Bkz: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır (Bkz: Kontrendikasyonlar).

Pediyatrik popülasyon:

Bir doktorun önerisiyle olmadıkça 12 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir.

Geriatrik popülasyon:

Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur, fakat zayıf, hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlam sıklığı azaltılmalıdır. Ancak TYLOL PLUS içerdiği kafein nedeniyle yaşlılarda hekim önerisi ile kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Parasetamol, kafein ya da diğer bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliği
- Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı ya da kardiyak aritmi
- Dilsulfiram ile kronik alkolizm tedavisi
- Antidepresan (lityum karbonat dahil), anksiyolitik (klozapin dahil) ve sedatif ilaç kullanımı ya da anksiyete bozukluğu
- Efedrin kullanımı
- Teofilin kullanımı

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/ risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir.

Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

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

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

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

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.

Aşağıdaki durumlarda özel önlem alınmalıdır (dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması):

- Gilbert Sendromu (glukuronil transferaz eksikliğine bağlı düzensiz selim ikter)
- Hematopoietik disfonksiyon

Hasta, doktor tarafından başka şekilde belirtilmedikçe ağrı kesicilerin düzenli olarak uzun süreli kullanılmaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Baş ağrısının tedavisi amacıyla sürekli ağrı kesici kullanılması, kronik baş ağrılarına neden olabilir.

Parasetamolun aşırı dozunda, doza bağlı olarak hepatik nekroz görülebilir. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir, protrombin zamanı uzayabilir. Ancak, klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.

10 g'ın üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

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

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

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.

Parasetamol içeren diğer ilaçların TYLOL PLUS ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol:

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.

Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha geç ortaya çıkmasına neden olabilir.

Metoklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.

Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla eşzamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla bu ilacın toksisite riskini artırabilir.

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

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

5-hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim ile parasetamolün analjezik etkisini tamamen baskılayabilir.

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin) eşzamanlı kullanılması nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

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

St. John’ s Wort (*Hypericum perforatum* - sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Kafein:

Kafein, barbitüratlar, antihistaminikler vb. gibi birçok sedatif maddenin antagonistidir.

Kafein, sempatomimetikler, tiroksin vb. gibi maddelerin neden olduğu taşikardiye artırır.

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

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

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

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

Kafein fenilpropanolaminin taşikardik etkisini artırabilir.

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

Kafein kan basıncını artırabilir ve atenolol, metoprolol, oksprenolol ve propranolol gibi beta blokörlerin hipotansif etkisini azaltabilir. Bu ilaç beta blokörlerle eşzamanlı kullanılmamalıdır. Eşzamanlı lityum karbonat ve kafein kullanımı serum lityum düzeyinde hafif-orta derecede artışa yol açabilir. Eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

Monoamin oksidaz inhibitörleri kafeinin uyarıcı etkisini artırabilir.

Metoksalen kafein klerensini azaltır ve kafeinin etkisini artırabilir.

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Parasetamolün doğurganlık üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Parasetamolün terapötik kullanımı hakkında yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, bu ilacın gebelik veya fetal/neonatal gelişme üzerinde olası istenmeyen etkileri konusunda önemli bir endişeye yol açmamaktadır. Gebelikte doz aşımı konusunda toplanan prospektif veriler de malformasyon riskinde bir artış göstermemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve - veya / embriyonal / fetal gelişim /ve - veya / doğum / ve - veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Yine de gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Kafeinin spontan düşük riskini artırma olasılığı nedeniyle gebelerde kullanılması önerilmez.

TYLOL PLUS, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Süt vermekte olan kadınlarda yarar-zarar riski değerlendirerek kullanılmalıdır.

Parasetamolün insan sütüne geçtiği miktar klinik olarak önemsizdir. Ancak TYLOL PLUS'ın içerdiği kafein anne sütüne geçtiğinden, bebekte huzursuzluk, uykusuzluk vb. riskler oluşturabilmesi nedeniyle doktor önerisi olmadan emziren anneler tarafından kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

Parasetamolün oral kullanımı hakkında yapılan üreme çalışmalarından denenen verilerde

herhangi bir malformasyon veya fenotoksisite bulgusu saptanmamıştır.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilité üzerindeki etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı hastalarda parasetamol ve kafein kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. Parasetamol kullanan hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler sırasında dikkatli olmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ve $< 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 1.000 ve $< 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ve $< 1/1.000$

Çok seyrek $\leq 1/10.000$

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

TYLOL PLUS'a bağlı yan etkiler genellikle seyrek olarak görülür ve ilacın kesilmesi ile kaybolur. 10 gram üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

Kafeinin günlük 520 mg'a kadar kullanımında sağlıklı kişilerde herhangi bir istenmeyen etki tespit edilmez. Ancak kafeine hassas veya kafein kullanmayan kişilerde yüksek dozlarda kullanımı bazı istenmeyen etkilere yol açabilir. Bunlar: tremor, insomnia, irritabilite, sinirlilik, anksiyete, baş ağrısı, kulak çınlaması, aritmi ve taşikardi, diürez, gastrointestinal rahatsızlıklar ve hızlı solunumdur.

Bu istenmeyen etkilerin görüldüğü kişiler TYLOL PLUS veya kafein içerikli diğer ilaçların kullanımını durdurmalıdırlar.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri.

Bu yan etkiler parasetamol ile neden-sonuç ilişkisi içinde değildir.

Çok seyrek: Agranulositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, erupsiyon, ürtiker

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens Johnson sendromu

Bilinmiyor: Anafilaksi, bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi

Bilinmiyor: Santral sinir sistemi stimülasyonu, insomni, tremor, ensefalopati

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Taşikardi, palpitasyon

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Uzun süreli uygulamada papiller nekroz

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yetişkinlerde 10 gramdan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrek. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle uzar. ¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴C02 atılımında azalma bildirilmiştir. Bu plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir.

Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

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

Tedavi:

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir.

Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Analjezikler

ATC kodu: N02BE51

Etki mekanizması:

Parasetamol, ağrı giderici ve ateş düşürücü bir ilaçtır. Ağrı giderici etkisini ağrı eşiğini yükselterek, ateş düşürücü etkisini ise merkezi sinir sistemindeki termo-regülasyon merkezini etkileyerek gösterir. Kafein metilksantin türevi bir ilaçtır. Bazı baş ağrısı tiplerinde beyin damarlarının genişlemesinin rol oynadığı ve kafeinin bu damarların daralmasını sağlayarak parasetamolün ağrı kesici etkisine katkı sağladığı düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Parasetamol

Emilim:

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

Dağılım:

En yüksek serum konsantrasyonlarına 30-90 dakika sonra ulaşılır. 250 mg parasetamol içeren bir tablet alındıktan 32±18 dakika (tmaks) sonra 4,3±1,7 µg/ml (Cmaks) pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0,95 l/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz.

Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1,5-2,5 saat arasındadır. Tek dozu (1.000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klerensi yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır.

Parasetamolün renal klerensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır.

Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:

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

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Kafein

Emilim:

Kafein oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

30 dakika içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. 5 mg/kg'lık oral dozdan sonra 30- 40 dakika içinde Cmaks'a ulaşılır. Kafeinin dağılım hacmi 0,5 l/kg'dır. Kafein plasentayı asabilir ve anne sütüne geçebilir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Kafeinin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 4-6 saattir. Kafein ve metabolitleri temel olarak idrarla atılır. (%86) ve kafein olarak atılan kısım %2'yi geçmez.

Doğrusal/Doğrusal Olmayan Durum

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal yetmezlikte farmakokinetik: 2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonu ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Hepatik yetmezlikte farmakokinetik: Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık %75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutatyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalığında önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Yaşlılarda farmakokinetik: Genç ve yaşlı sağlıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klerensinin zayıf hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşündüren kanıtlar vardır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut Toksisite:

Parasetamol yetişkin sıçanlara ve kobaylara oral yoldan verildikten sonra hafif toksik olduğu saptanmıştır. Farelerde ve yenidoğan sıçanlarda önemli oranda daha fazla toksik olmasının sebebi ise, muhtemelen, farelerde maddenin farklı bir metabolizmasının bulunması ve yenidoğan sıçanlarda hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olmasıdır.

Köpeklerle ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bu nedenle bu hayvan cinslerinde oral LD₅₀ değeri saptanamamıştır.

Kronik Toksisite:

Toksik dozların verilmesinin ardından deney hayvanlarında yavaş kilo artışı, diürez, asidüri ve dehidratasyon ile enfeksiyonlara karşı duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organdarda kan akımı artışı, intestinal mukoza irritasyonu gözlenmiştir.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:

Sıçanlarda. hepatotoksik doz düzeyinde potansiyel bir genotoksisite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak açıklanmıştır. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir.

Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine ilişkin herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz

konusudur. Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Üreme Toksisitesi:

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6. 1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Toz stearik asit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

5 yıl

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20, 30 tabletlik blister ambalaj

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

180 / 44

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

20.11.1996 / 20.11.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

30.09.2019