

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİGREOUT 200 mg/250 mg/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 adölesanlar 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 yaşlılarda, yetişkinlerde ve 16 yaş üstü gençlerde günde 6 tableti geçmeyecek (maksimum günlük doz 1500 mg asetilsalisilik asit, 1200 mg parasetamol ve 300 mg kafein) şekilde her 4 saatte 1 tablet önerilmektedir.

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

##### Uygulama süresi:

MİGREOUT, doktora danışılmadan, ağrılı durumlarda 10 günden fazla süreyle, ateşli durumlarda ise 3 günden fazla süreyle kullanılmamalıdır.

**Uygulama şekli:**

MİGREOUT, ağızdan kullanım içindir.

MİGREOUT, bir bardak suda (150 mL) eritilerek bekletilmeden içilmelidir.

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

Böbrek/karaciğer fonksiyon yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Ağır böbrek/karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Özellikle endike değilse (örn., Kawasaki hastalığı) 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yetişkinler için önerilen doz kullanılmaktadır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

MİGREOUT,

- İlaç bileşenlerinden birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Salisatlar ya da diğer NSAİİ'ler verildikten sonra astım belirtileri, nazal polipler, anjiyoödem veya ürtiker gelişmiş olan hastalar,
- Aktif gastrik ya da duodenal ülser vakaları,
- Kanama bozuklukları (örn. Hemofili) olan hastalarında
- 16 yaş altı çocuklarda ve ergenlerde,
- Gebeliğin üçüncü üç aylık dönemi,
- Reye sendromu riski nedeni ile laktasyon döneminde suçüçeği ya da grip-benzeri hastalığı olan çocuklar ya da ergenlerde,
- Ağır karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh C),
- Ağır böbrek yetmezliğinde,
- Kontrol altında olmayan şiddetli kalp yetmezliğinde,
- Haftada 15 mg ya da üzeri dozlarda metotreksat tedavisinde (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)
- İlacın içindeki yardımcı maddelerden birisiyle uyuşmayabilecek ender kalıtsal tabloların varlığında ürünün kullanılması kontrendikedir.(Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

MİGREOUT, aşağıdaki durumlarda sadece doktor tavsiyesiyle kullanılmalıdır:

- Glukoz-6-fosfat-dehidrojenaz eksikliği,
- Astım, alerjik rinit ve nazal polipler,
- Kronik veya tekrarlayan gastrik veya duodenal şikayetler,
- Gastrointestinal ülser ya da gastrointestinal ülser öyküsü, kanama ya da perforasyon,

- NSAİİ'lere karşı aşırı duyarlılık,
- Hepatik disfonksiyon (örn: kronik alkol bağımlılığına, hepatite bağlı) (Child-Pugh A/B),
- Renal fonksiyon bozukluğu,
- Gilbert sendromu,
- Oral antikoagülanlar, antitrombositler ilaçlar, sistemik etkili heparin, trombolitikler ve SSRI'lar ile birlikte kullanım
- Cerrahi prosedürlerden önce.
- 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.

Doktor tarafından aksi önerilmedikçe, MİGREOUT ağrı için 10 günden fazla veya ateş için 3 günden fazla süreyle kullanılmamalıdır. Eğer, ağrı veya ateş devam eder ya da kötüleşirse, yeni semptomlar ortaya çıkarsa veya kızarıklık ya da şişlik görülürse doktora başvurulmalıdır, çünkü bunlar ciddi bir tablonun işaretleri olabilir.

Parasetamolu 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.

Eğer önerilen dozaj aşılsa karaciğer harabiyeti oluşabilir (bkz. Doz aşımı). Doz aşımından korunmak için, parasetamol içeren diğer ilaçlar ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Uzun süreli kullanımdan sonra hemoglobin sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Analjeziklerin yoğun olarak kullanılması, özellikle yüksek dozlarda olmak üzere, ilaç dozu artırılarak tedavi edilmemesi gereken baş ağrılarını indükleyebilir.

Analjeziklerin uzun süreler boyunca yüksek dozlarda kullanıldıktan sonra aniden bırakılması, çekilme semptomlarını indükleyebilir (örn. baş ağrısı, yorgunluk, sinirlilik); bu durum tipik olarak birkaç gün içerisinde ortadan kalkar. Analjeziklerin yeniden alınması doktor tavsiyesine bağlı olmalıdır ve çekilme semptomları iyileşmiş olmalıdır.

Şiddetli akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. anafilaktik şok) oluşabilir. MİGREOUT

uygulamasını izleyen bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun ilk bulguları ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir.

Asetilsalisilik asit, ürik asidin atılımını azaltabilir ve duyarlı bireylerde gut hastalığını presipite edebilir.

Asetilsalisilik asit kullanımı, enfeksiyon bulgularını maskeleyebilir.

Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez. Bu hastalarda ender ama yaşamı tehdit edici bir tablo olan Reye sendromu gelişme riski vardır. Reye sendromu enfeksiyöz olmayan ensefalopati ve karaciğer yetmezliği ile karakterizedir ve tipik olarak ateşli bir hastalığın (suçiçeği, grip-benzeri hastalık) akut bulguları ortadan kalktıktan sonra belirir. Klinik özellikleri arasında uzun süreli ve aşırı kusma, baş ağrısı ve bilinç bozukluğu bulunur.

Bütün NSAİİ'ler ile ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon bildirilmiş olduğu için; hastalar özellikle tedavinin başlangıç evrelerinde ve özellikle de yaşlı iseler, olağandışı herhangi bir gastrointestinal semptom (örn. abdominal ağrı, melena, hematemez) ortaya çıkması halinde doktora başvurulmalıdır. Gastrointestinal kanama ya da ülserasyon ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir.

MİGREOUT 16,01 mmol (368,23 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

MİGREOUT 50 mg sorbitol içermektedir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

MİGREOUT 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*

- Diğer NSAİİ'ler ve kortikosteroidler ya da alkol: Gastrointestinal yan etki olasılığını artırabilmektedir (örn. gastrointestinal kanama).
- Digoksin, lityum
- Antitrombositler ilaçlar, antikoagülanlar, trombolitikler. SSRI'lar: Kanama riskinde artış
- Hipoglisemik ajanlar, valproik asit, metotreksat.

Asetilsalisilik asit diüretikler ve antihipertansiflerin etkisini azaltabilir.

MİGREOUT aynı zamanda, spironolaktunun natriüretik etkisini azaltabilir ve ürikozürik ajanların etkisini (örn. probenesid, sülfipirazon) inhibe edebilir.

### *Parasetamol*

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

Parasetamol ile varfarin ve kumarin türevleri arasındaki etkileşimlerin klinik önemi değerlendirilememektedir. Bu nedenle oral antikoagülanlarla tedavi görmekte olan hastalarda uzun dönemli parasetamol kullanımının yalnızca tıbbi gözetim altında uygulanması önerilir.

Diğer türlü zararsız olan parasetamol dozları, bazı hipnotikler ve anti-epileptikler (örn. glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve rifampisin gibi enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla birlikte alındığı takdirde, karaciğer harabiyetine yol açabilir. Aynı durum hepatoksik 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) absorpsiyon hızının artmasına ve etki başlangıcının hızlanmasına yol açar.

Kloramfenikol ile kombinasyon, kloramfenikolün yarı ömrünü uzatabilir ve bu durum toksisite riskinde artış ile birliktedir.

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

Laboratuvar değerleri üzerindeki etkiler:

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

### *Kafein*

Kafein, barbitürat türevi ve antihistaminik grubu ilaçların etkilerini antagonize eder, sempatomimetikler ve tiroksine bağlı taşikardiyi artırabilir.

Kafeinin karaciğerdeki parçalanmasını oral kontraseptifler, simetidin ve disülfiram yavaşlatır, barbitüratlar ve sigara içilmesi ise hızlandırır.

Kafein teofilin atılımını azaltır.

Birlikte kullanılan analjeziklerin olası bağımlılık potansiyeli yükselmez.

Kinolon grubu antibiyotiklerin kullanımı kafein eliminasyonunu geciktirebilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin özel bir veri bulunmamaktadır.

## **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin 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 kadınların tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrolü uygulamaları önerilmektedir.

### **Gebelik dönemi**

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo-fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan edinilen veriler gebeliğin erken dönemlerinde bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük, kardiyak malformasyon ve gastroşizi riskinin arttığı izlenimini vermektedir. Kardiyak malformasyon için mutlak risk, %1'in altından yaklaşık %1,5'e çıkmıştır. Riskin doz ve tedavi süresiyle birlikte arttığına inanılmaktadır.

Hayvanlarda prostaglandin sentez inhibitörü uygulamasının implantasyon öncesi ve sonrası kayıpları ve embriyo-fetal letaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda, kardiyovasküler olanlar da dahil çeşitli malformasyonların insidansında artış bildirilmiştir.

Gebeliğin birinci ve ikinci üç aylık dönemlerinde, kesinlikle gerekli olmadığı sürece MİGREOUT verilmemelidir. Gebe kalmaya çalışan bir kadında ya da gebeliğin birinci ve ikinci üç aylık dönemlerinde MİGREOUT kullanılıyorsa, doz olabildiğince düşük tutulmalı ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır.

Gebeliğin üçüncü üç ayında bütün prostaglandin sentez inhibitörleri, fetusta kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun zamanından önce kapanması ve pulmoner hipertansiyon da dahil), ve oligo-hidramniyos ile böbrek yetmezliğine gidebilen böbrek fonksiyon bozukluğuna sebebiyet verebilir. Bu maddeler gebeliğin sonunda anne ve yenidoğanda ise, kanama zamanında muhtemel bir uzamaya (çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen bir anti-agregan etki) ve uterus kontraksiyonlarında, doğum eyleminde gecikme ya da uzamayla sonuçlanan bir azalmaya neden olabilmektedir.

Sonuç olarak MİGREOUT gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde kontrendikedir.

Uzun süreyle yüksek miktarlarda kafein alınması, gebe kadınlarda spontan düşük ya da prematüre doğuma öncülük edebilir.

## **Laktasyon dönemi**

Parasetamol ve salisilatlar anne sütüne geçerler.

Kafein anne sütüne geçmektedir. Bebeğin durumunu ya da davranışlarını etkileyebilir.

MİGREOUT'un uzun süreli kullanılması ya da yüksek dozlarda alınması durumunda emzirmeye son verilmelidir.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların, ovülasyon üzerindeki bir etkiyle dişi fertilitesinde bozulmaya neden olabileceğine yönelik bazı veriler bulunmaktadır. Bu durum tedavinin sonlandırılmasıyla geri dönüşebilir niteliktedir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanmaya karşı bilinen olumsuz bir etkisi yoktur.

Hastalar, tedavi sırasında somnolans ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilerin ortaya çıkabileceği ve klinik araştırmalar sırasında baş dönmesi ve vertigo bildirildiği konusunda uyarılmalıdır. Bu nedenle, araç kullanırken ya da makine işletirken dikkatli olunması önerilmelidir. Eğer hastalarda bu gibi semptomlar ortaya çıkarsa, araç kullanma ya da makine işletme gibi tehlike potansiyeli taşıyan işlerden uzak durmalıdırlar.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Sabit dozlarda parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein kombinasyonu ile yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalarda tedavi edilen hastalarda, 1143 hastadaki deneyim temelinde, aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir.

MedDRA konvansiyonuna göre yaygınlık dereceleri aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın:  $\geq 1/10$

Yaygın:  $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$

Yaygın olmayan:  $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$

Seyrek:  $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$

Çok seyrek:  $< 1/10.000$

Bilinmiyor: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

### **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: Abdominal 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

MİGREOUT'un içinde bulunan tekil bileşenler için, yukarıda söz edilmeyen ek advers reaksiyonlar aşağıda verilmektedir.

### **Asetilsalisilik asit**

Asetilsalisilik asit için verilen yan etki listesi, romatizmal tablolar nedeniyle uzun dönemli ve yüksek doz ile tedavi edilen hastalardaki gözlemleri de kapsamaktadır.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Özellikle kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalarda ve/veya eşzamanlı antikoagülan tedavi görmekte olan hastalarda olmak üzere, bireysel olgularda yaşamı tehdit edici olabilen ağır kanama, örn. serebral kanama (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Özel kullanım uyarıları ve önlemler) kanama, örn. burun kanaması, diş eti kanaması (tedavi bittikten sonra birkaç gün daha kalıcı olan anti-agregan etki nedeniyle kanama riski artabilir).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık (anaflaktik şok, anjiyoödem, bronkospazm, hipotansiyon, dispne, ve deri reaksiyonları dahil)

### **Endokrin hastalıklar**

Çok seyrek: Hipoglisemi

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Konfüzyonel durum, somnolans, baş ağrısı



**Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Vizüel bozukluklar

**Kulak ve içkulak hastalıkları**

Bilinmiyor: İşitmede bozukluk, tinnitus

**Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Uzun süreli kullanımda demir eksikliği anemisiyle sonuçlanabilen gastrointestinal kanama (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemler), gastrointestinal ülserler

Çok seyrek: Gastrointestinal perforasyon

Bilinmiyor: Eroziv gastrit, epigastrik huzursuzluk

**Hepatobilyer hastalıklar**

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyonlarında anormallik, transaminazlarda artış

**Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Seyrek: Şiddetli deri reaksiyonları (eritema multiforme dahil)

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Çok seyrek: Böbrek yetersizliği

**Parasetamol****Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni, lökopeni ve trombositopeni

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık (anaflaktik şok, anjiyoödem, dispne, eritem, ürtiker, bulantı ve aşırı terleme dahil)

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok seyrek: NSAİİ'lere alerjik olan kişilerde bronkospazm

**Hepatobilyer hastalıklar**

Seyrek: Transaminazlarda artış

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

## **Kafein**

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Uykusuzluk, huzursuzluk

### **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**

Semptomlar

Parasetamol:

Parasetamolün yetişkinlerde 10 gram üzerinde kullanılması halinde toksisite gelişme olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben gelişen karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrek. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. <sup>14</sup>C-aminopirinden sonra <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının, 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.

Asetilsalisilik asit

Hafif akut asetilsalisilik asit toksisitesi semptomları şunlardır; uzun ve derin solunma, kulak çınlaması, bulantı, kusma, görme ve işitme bozuklukları, baş dönmesi ve konfüzyonel durumlar. Ağır zehirlenme durumlarında ise, delirium, tremor, konvülsiyonlar, dispne, terleme, kanamalar, dehidratasyon, plazmanın asit-baz dengesinde ve elektrolit bileşiminde bozukluklar, hipertermi ve koma görülebilir.

## Kafein

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

Akut kafein zehirlenmesinin en erken semptomları, genellikle titreme ve aşırı hareketliliktir. Bunları bulantı, kusma, taşikardi ve konfüzyon izler. Ciddi intoksikasyonlar, sayıklama, nöbetler, supraventriküler ve ventriküler taşiaritmiler, hipokalemi ve hiperglisemi oluşur.

## Tedavi

### Parasetamol:

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 eşliğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol doz aşımını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

### Asetilsalisilik asit:

Tedaviye aktif kömür, gastrik lavaj gibi genel önlemlerle başlanmalıdır. Zorlu diürez yöntemi kullanılmamalıdır, çünkü salisilat atılımını hızlandırmaz ve pulmoner ödeme neden olabilir. Sodyum bikarbonat ve potasyum klorür çözeltileri infüze edilebilir.

Asetilsalisilik asidin plazma konsantrasyonları diyalizle azaltılabilir.

### Kafein:

MSS semptomları ve konvülsiyonlar 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: N02 BA51

### *Asetilsalisilik asit*

Asetilsalisilik asit analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Bu özellikler esas olarak prostaglandin biyosentezi üzerindeki etkisinin sonucudur. Asetilsalisilik asit ağrıyı, büyük oranda periferik etkisi sayesinde azaltmaktadır. Asetilsalisilik asidin antipiretik etkisi ise, beyindeki ısı kontrol merkezi üzerindeki etkisi sonucunda ortaya çıkar. Asetilsalisilik asit aynı zamanda, trombositlerdeki siklooksijenaz üzerindeki inhibitör etkisiyle, trombosit agregasyonunu da inhibe eder.

### *Parasetamol*

Parasetamol analjezik ve antipiretik etkilere ve yanı sıra çok zayıf bir antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Merkezi prostaglandin sentezini kuvvetli bir şekilde inhibe eder; ancak periferik prostaglandin sentezini yalnızca zayıf bir şekilde inhibe etmektedir. Aynı zamanda endojen pirojenlerin hipotalamustaki ısı regülasyon merkezi üzerindeki etkisini de inhibe eder.

### *Kafein*

Kafein hafif bir uyarıcıdır ve analjezik özellikleri vardır.

### *Kombinasyon*

Asetilsalisilik asit ve parasetamol bütünleyici etki mekanizmalarına sahiptir ve sonuçta aditif analjezik etkiler ortaya çıkar. Kafeinin eklenmesi, asetilsalisilik asit+parasetamolün analjezik etkisini yaklaşık %40 oranında artırır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Üç etkin maddenin kombinasyonundan dolayı her bir bileşiğin miktarı düşüktür. Bu nedenle, toksisite ya da uzamış yarılanma ömrü riskleri eliminasyon işlemlerinde saturasyon görülmez. Tüm bileşenlerin absorpsiyonu hızlıdır ve farmakokinetik özelliklerine uygundur. Etkileşimler gözlenmemiştir.

### *Asetilsalisilik asit*

**Emilim:** Oral uygulamadan sonra, non-iyonize 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 plazma proteinlerine büyük oranda bağlanır ve vücutta geniş oranda dağılım gösterir. 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 plazma proteinlerine büyük ölçüde bağlanır ve vücudun bütün bölümlerine hızla dağılırlar.

Salisilatlar anne sütüne ve plasentaya geçerler.

Biyotransformasyon: Asetil salisilik asitin yıkılmasıyla hızla oluşan salisilatlar başlıca karaciğer metabolizmasıyla itrah 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 prostestir 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 üzerindeki etkisi orta derecededir.

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 değişmemiş ana bileşik olarak atılır. Total klirens yaklaşık 350 ml/dakikadır. Plazma yarı ömrü terapötik dozlarda 1.5-3 saattir. Küçük çocuklarda yarı ömür daha uzundur ve sülfat konjugasyonu hakim metabolik yolaktır. Plazma parasetamol yarı ömrü, kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde ve anormal plazma albumin ve/veya protrombin zamanı oranı durumlarında da uzar. Terapötik dozlarda plazma proteinlerine 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 relatif olarak değişkendir (3-11 saat). Kafein ve metabolitleri (ksantin ve ürik asit türevleri) başlıca renal yolla 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 saturasyon görülmez. Her bir bileşenin absorpsiyonu hızlıdır ve farmakokinetik özellikleri yönüyle uyumludur. Önemli farmakokinetik etkileşimler gözlenmemiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tekil bileşenlerin kemirgenlerde ve kemirgen olmayanlardaki akut oral toksisitesi (LD<sub>50</sub>), asetilsalisilik asit için 920 ile 4000 mg/kg arasında, parasetamol için 760 ile 3700 mg/kg arasında ve kafein için 155-265 mg/kg arasında değişmiştir. Majör toksisite bulguları kanama ve gastrik ülserler (asetilsalisilik asit), karaciğerde sentrilobüler nekroz (parasetamol) ve, kardiyovasküler ve santral sinir sisteminde değişiklikler (kafein) olmuştur. Asetilsalisilik asit/parasetamol kombinasyonu sıçanlara uygulandığında, akut toksisitede sinerjik etki ile sonuçlanmamıştır. Asetilsalisilik asit/parasetamol/kafein üçlü kombinasyonu (oran: 5/4/1) için sıçanlardaki LD<sub>50</sub> ≥1600 mg/kg olmuştur.

İnsanlarda, asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein ile akut intoksikasyon gözlenmiştir. Asetilsalisilik asit için letal doz 10 g, parasetamol için yaklaşık 10 g'dır (hepatotoksikite).

Uzun süreli olarak yüksek dozlarda asetilsalisilik asit ve/veya parasetamol uygulamasının laboratuvar hayvanlarında papiller veya tübüler epitelyal nekroz gibi böbrek lezyonlarına, gastrointestinal ülserler ve kanamalara (asetilsalisilik asit) ve yanı sıra interstisyel nefrit ve hepatotoksik etkilere (parasetamol) yol açtığı bildirilmiştir. Ancak, sıçanlarda asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein (oran: 5/4/1) ile yapılan 26 haftalık bir toksisite çalışmasında, asetilsalisilik asit kaynaklı, mortalite dahil belirgin gastrointestinal toksisite belirtileri (erozyonlar) ortaya konulmuş, fakat nefrotoksikite artışı verisi bulunmamıştır. Üçlü kombinasyon ile temas, tekil

bileşiklere kıyasla daha yüksek bir organ toksisitesiyle sonuçlanmamıştır. Asetilsalisilik asit ve parasetamol kinetikleri, iki ilacın kombine edilmesinden ya da kafeinin eklenmesinden etkilenmemiştir.

Asetilsalisilik asit ile genotoksositeye yönelik bazı veriler elde edilmiş, ancak uzun dönemli karsinogenisite tayinlerinde negatif sonuç alınmıştır. Sıçanlar ve farelerdeki NTP biyolojik tayinlerinden edinilen veriler temelinde, ancak çeşitli başka genotoksosite ve karsinogenisite çalışmalarının çelişkili sonuçlarına zıt olarak, parasetamol non-genotoksik ve non-karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Parasetamol aynı zamanda IARC tarafından da karsinojen olarak sınıflandırılmamıştır. Kafein çeşitli önemli *in vitro* genotoksosite testlerinde ve kısıtlı *in vivo* verilerde mutajenik değil, ama klastojenik ve/veya anöjenik bulunmuştur. Deney hayvanlarında ve insanlarda karsinogenisite konusundaki veriler yetersizdir.

Asetilsalisilik asit sıçanlar ve tavşanlarda teratojendir. İnsanlarda yapılan geriye dönük araştırmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. Çeşitli araştırmacılar asetilsalisilik asit kullanımı ile malformasyon riskinde artış arasında herhangi bir bağlantı gözlemlememekle birlikte, ayrıntılı bir literatür incelemesinin verileri, gebeliğin ilk trimesterinde asetilsalisilik asit temasının gastroşizi riskinde artış ile bağlantılı olduğu izlenimini vermektedir. Parasetamolün hayvanlarda ve insanlarda teratojen olmadığı bildirilmiştir. Kafeinin maternotoksik dozlarda, laboratuvar hayvanlarında iskelet sisteminde gelişim inhibisyonu ve gros malformasyonlara yol açtığı, ve bu duruma annedeki hemodinamik bozuklukların neden olduğu bildirilmiştir. Ancak kafeinin insanlarda teratojen etkisini destekleyen hiç veri bulunmamaktadır. Çok yüksek oral asetilsalisilik asit ve parasetamol dozlarında, sıçanlarda testisler, epididim ve spermatogenez üzerinde etkiler ve implantasyon sonrası mortalite gözlenmiştir. Kafein çok yüksek oral dozlarda, sıçanlar ve farelerde implantasyon sonrası mortalite ve fertilité indeksini etkilemiştir. Bu etkilerin fertilité parametreleri üzerindeki etkileri 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**

25°C 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**

Celtis İlaç San. ve 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)**

2019/664

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**