

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPAZMOTЕК PLUS 500 mg/10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Parasetamol	500 mg
Hiyosin-N-butilbromür	10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 21 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, hafif bombeli film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Mide ve barsak hastalıklarındaki paroksizmal ağrılar, safra ve üriner sistem kanalları ve kadın genital organlarındaki işlev bozuklukları (örn. dismenore) ve spastik ağrıda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkinlerde ve ergenlerde (12 yaşında ve daha büyük olanlarda): Günde 3 kez 1-2 tablet uygulanır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük toplam doz 6 tableti geçmemelidir. Dozlar arasında en az 8 saat olmalıdır.

SPAZMOTЕК PLUS'ın 3-4 günden daha uzun süre kullanılması halinde doktor tarafından dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. Film kaplı tabletler bütün olarak, bir bardak su ile birlikte yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatle kullanılmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir. Bu nedenle SPAZMOTTEK PLUS alkol kullanımı varlığında günlük en fazla 4 tablet kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Film kaplı tabletler, 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaya uygun değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda kullanımıyla ilişkili özel bir bilgi mevcut değildir. Bu yaş grubuna özel herhangi bir istenmeyen etki rapor edilmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Bileşiminde bulunan hiyosin-N-butilbromür, parasetamol veya diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren kişiler,
- Sindirim sistemindeki mekanik stenozlar
- Paralitik veya obstrüktif ileus,
- Megakolon,
- Mesane altı tıkanma ile idrar retansiyonu (örn. benin prostat hipertrofisi)
- Dar açılı glokom
- Taşikardi ve taşiaritmi
- Myasthenia gravis
- Ciddi hepatoselüler yetmezlik (Child-Pugh sınıf C)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Şiddetli karın ağrısı devamlı ise ya da kötüleşiyorsa veya ateş, bulantı, kusma, bağırsak hareketlerinde değişiklikler, karında hassasiyet, kan basıncı düşüşü, bayılma veya kanlı dışkı gibi semptomlar ile beraber şiddetli karın ağrısı ortaya çıkarsa acilen doktora başvurulmalıdır.

Aşırı doz riskinden sakınmak için hastaların eşzamanlı olarak parasetamol içeren diğer tıbbi ürünleri kullanmadıklarından emin olunmalıdır.

SPAZMOTTEK PLUS aşağıdaki özel durumları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır:

Hafif ile orta şiddette hepatoselüler yetmezlik (Child-Pugh sınıf A/B)

- Hepatik fonksiyon bozukluğu (örneğin alkol kullanımının yakın zamanda bırakılmış olması dahil kronik alkol bağımlılığı, hepatit nedeniyle)
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <10 mL/dk; bakınız bölüm 5.2)
- Gilbert sendromu

- Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliği
- Düşük glutatyon rezervleri

Bu gibi durumlarda SPAZMOTЕК PLUS yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılmalı ve eğer gerekirse doz azaltılmalı veya her bir uygulama arasındaki süre uzatılmalıdır.

Uzun süreli kullanımda kan sayımı, karaciğer fonksiyonu ve böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Analjeziklerin yüksek dozları, reçeteleme talimatlarından farklı olarak uzun süre alınırsa baş ağrılarında artışa neden olabilir, bu durum analjezik dozu artırılarak tedavi edilmemelidir.

Reçeteleme talimatlarının dışında yüksek dozlarda uzun süreli kullanımından sonra analjeziklerin aniden kesilmesi, baş ağrısı, yorgunluk, miyalji, sinirlilik ve otonomik semptomlara yol açabilir. Bu semptomlar ilacın kesilmesinden birkaç gün sonra kaybolur. Semptomlar kaybolana dek analjeziklerin tekrar alınmasından sakınılmalıdır ve yeniden analjezik kullanımına hekim tavsiyesi olmadan başlanılmamalıdır.

Anafilaktik şok gibi ciddi akut aşırı duyarlılık reaksiyonları çok nadir vakalarda gözlenmiştir. SPAZMOTЕК PLUS'ın uygulanmasını takiben aşırı duyarlılık reaksiyonunun ilk belirtilerinde tedavi kesilmelidir.

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.

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 Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) dahil, cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Asetil salisilik asit ve/veya non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) karşı önceden mevcut bir hassasiyeti olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Parasetamol ile, terapötik dozlarda bile, kısa süreli tedavi periyodundan sonra ve öncesinde karaciğer disfonksiyonu bulunmayan hastalarda hepatotoksisite gelişebilir.

Hastalar ağrının devam etmesi veya kötüleşmesi, yeni belirtilerin ortaya çıkması veya kızarıklık ya da şişme oluşması halinde doktora başvurması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Bunların tümü ciddi istenmeyen etkilerin belirtileri olabilir.

Hastalar, yüksek ateş veya sekonder bir enfeksiyon belirtileri oluşursa ya da semptomları 3 günden daha fazla devam ederse doktora başvurulmalıdır.

Kural olarak parasetamol içeren ürünler (SPAZMOTЕК PLUS gibi) hekim ya da dış hekiminin tavsiyesi olmaksızın birkaç günden fazla veya yüksek dozlarda alınmamalıdır.

SPAZMOTЕК PLUS'ın doz aşımı içeriğindeki parasetamol nedeniyle ağır karaciğer ve böbrek hasarı riski ile ilişkilidir.

SPAZMOTЕК PLUS içinde laktoz monohidrat bulunur. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SPAZMOTЕК PLUS amantidin, trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, antipsikotikler, kinidin, antihistaminikler, dizopramid ve diğer antikolinergik ilaçların (örn. tiotropium, ipratropium ve atropin benzeri bileşikler) antikolinergik etkilerini ve β -adrenergik ilaçların taşikardik etkilerini artırabilir.

Metoklopramid gibi dopamin antagonistleriyle SPAZMOTЕК PLUS birlikte kullanıldığında her iki ilacın gastrointestinal hareketlilik üzerindeki etkileri azalabilir.

Parasetamolün normalde güvenilir olan dozları aşağıdaki durumlarda karaciğer hasarına neden olabilir:

- Bazı hipnotikler, antiepileptikler (glutetimid, fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin dahil) ve rifampisin gibi enzim indüksiyonuna yol açan ilaçlarla birlikte kullanan hastalarda
- Diğer potansiyel olarak hepatotoksik maddeleri eş zamanlı olarak alan hastalarda
- Alkol bağımlısı olan hastalarda.

Varfarin ve başka K antivitaminini kullanan hastalarda parasetamol kanama riskini arttırabilir. Parasetamol ve K antivitaminini kullanan hastalar uygun koagülasyon varlığı ve kanama komplikasyonları açısından izlem altında olmalıdır.

Flukloksasilinin parasetamol ile birlikte alınması, özellikle sepsis, malnütrisyon, alkolizm gibi glutatyon eksikliğine ilişkin risk faktörleri taşıyan hastalarda, metabolik asidoza neden olabilir. Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlarla birlikte uygulanması, parasetamolün emilimini ve etki başlangıcını geciktirir.

Metoklopramid veya domperidon gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlarla birlikte uygulanması, parasetamolün emilimini ve etki başlangıcını hızlandırır.

Probenesid parasetamolün glukuronik aside bağlanmasını inhibe eder; bu yüzden parasetamol klerensi yaklaşık %50 azalır. Eşzamanlı probenesid veriliyorsa parasetamol dozu azaltılmalıdır

Kloramfenikol ile parasetamol birlikte kullanıldığında kloramfenikolün atılımı oldukça uzar ve toksisitesi artar.

Parasetamol ve zidovudin (AZT/Retrovir) birlikte kullanımı nötrojeni eğiliminde artışla sonuçlanır. Bu nedenle, SPAZMOTTEK PLUS ve zidovudin birlikte sadece doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır.

Kolestiramin parasetamol emilimini azaltır.

Laboratuvar bulguları üzerine etkileri:

SPAZMOTTEK PLUS'ın içeriğindeki parasetamol fosfotunstik asit metodu kullanılarak yapılan ürik asit tayinlerini ve glukoz oksidaz-peroksidaz metodu kullanılarak yapılan kan şekeri tayinlerini etkileyebilir.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması ile serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde bir yükselme meydana gelebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

SPAZMOTTEK PLUS'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi:

SPAZMOTTEK PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim ve/veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Sadece tekil olarak etkin maddelerle edinilen uzun deneyim insanlarda gebelik esnasında advers etkilerin kanıtının yeterli olmadığını göstermektedir. Hiyosin N-butilbromürün hayvan çalışmalarında ne embriyotoksik ne de teratojenik etkisi yoktur (bkz. bölüm 5.3). Hiyosin- N-

butilbromürün plasentaya geçip geçmediği bilinmemektedir, bu yüzden embriyo ve fetüs üzerinde farmakolojik etkilerinin görülmesi mümkündür.

Bu yüzden SPAZMOTЕК PLUS'ın gebelik boyunca kullanımını önerilmez.

Laktasyon dönemi:

Hiyosin-N-butilbromürün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Diğer antimuskariniklerin süt üretimini durdurduğu bilinmektedir.

Parasetamol anne sütü ile atılmaktadır, ancak terapötik dozlarda kullanıldığında bebek üzerinde bir etkisi öngörülmemektedir.

Beklenen yarar, emen çocuk üzerindeki riskten daha fazla olmadığı sürece SPAZMOTЕК PLUS emzirme esnasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsan fertilitesi üzerine herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir (bkz. bölüm 5.3)

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımına etkisiyle ilişkili bilgi bulunmamaktadır. Bazı hastalarda yakını ve uzağı görmeye uyum sağlama bozukluğu meydana gelebilir. Görme yeteneğinde bozulma belirtisi olan hastaların araç ve makine kullanmaması gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bilinen istenmeyen etkilerin çoğu hiyosin-N-butilbromürün antikolinergik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu antikolinergik etkiler genellikle hafif ve kendiliğinden geçen etkilerdir.

Sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olayların sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Pansitopeni, trombositopeni, agranülositoz, nötrojeni, lökopeni özellikle önceden mevcut glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bulunan hastalarda hemolitik anemi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: D Deri reaksiyonları, anormal terleme

Seyrek: Kan basıncında düşme

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık, şok, anjiyoödem, dispne

Göz hastalıkları:

Çok seyrek: Özellikle hipermetrop hastalarda kusur düzeltilmemişse uyum bozuklukları, akut glokom atağı

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, yorgunluk
Seyrek: Taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Bronkospazm (özellikle analjezikle tetiklenen astım öyküsü olan hastalarda)

Gastro-intestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu (tükürük salgısında azalma), ishal, bulantı, kusma, gastrik rahatsızlık

Hepato-biliyer hastalıklar:

Bilinmiyor: Karaciğer transaminazlarında artış, akut hepatik yetmezliğe neden olabilecek sitolitik hepatit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kaşıntı, deride kuruma (terlemede azalma)
Seyrek: Eritem, parasetamole bağlı olarak deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem,eritema multiform
Çok seyrek: Parasetamol için akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (fatal sonuçlar dahil)
Bilinmiyor: Ürtiker, döküntü, kütanöz eritem, fiks ilaç erüpsiyonu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Seyrek: İdrar yapmada zorluk (disüri gibi)
Bilinmiyor: İdrar retansiyonu

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

Semptomlar

Yaşlı hastalar, küçük çocuklar, karaciğer hastalığı olan hastalar, eş zamanlı enzim indükleyici ilaç kullanan hastalar ve kronik alkol bağımlısı olan hastalar ya da kronik beslenme yetersizliği olanlarda toksisite riski artar. Doz aşımı bu vakalarda öldürücü olabilir.

Hiyosin-N-butylbromür

Bugüne dek insanlarda akut doz aşımına bağlı zehirlenme belirtileri gözlenmemiştir. Aşırı doz alımı durumunda, görme bozuklukları, taşikardi, ağız kuruluğu ve kütanöz eritem gibi antikolinerjik semptomların oluşması muhtemeldir.

Hayvan çalışmalarında aşırı yüksek dozlarda ataksi, tremor, dispne ve antikolinerjik etkiler (midriyazis, mukozal kuruluk ve taşikardi) görülmüştür. Solunum felci nedeniyle ölüm görülür.

Parasetamol

Semptomlar normal olarak ilk 24 saat içinde ortaya çıkar ve solukluk, bulantı, kusma, anoreksi ve abdominal ağrıyı içerir. Hastalarda geçici bir subjektif iyileşme görülebilir, ama karaciğer harabiyetinin göstergesi olabilecek hafif abdominal ağrı kalıcı olabilir.

Parasetamolün doz aşımı hepatoselüler yetersizlik, gastrointestinal kanama, metabolik asidoz, ensefalopati, dissemine intravasküler koagülasyon, koma ve ölümlü sonuçlanabilecek hepatik sitolize neden olabilir. Akut doz aşımından 12-48 saat sonra ortaya çıkmak üzere, karaciğer transaminaz seviyeleri, laktat dehidrogenaz ve bilirubinde yükselme ve protrombin zamanında artışlar olabilir. Karaciğer harabiyetinin klinik semptomları olağan halde 2 gün sonra belirginleşir ve 4-6 gün sonra maksimuma ulaşır. Aynı zamanda miyokardiyal anormallikler, pankreatit, akut renal yetmezlik ve pansitopeniye neden olabilir.

Tedavi

Hiyosin-N-butylbromür

Doz aşımı durumunda belirgin antikolinerjik etkiler (hiyosin bütıl bromüre bağlı olarak) ortaya çıkarsa parasempatometik ilaçlar neostigmin 0,5- 2,5 mg İ.M. veya İ.V.) verilmelidir.

Glokomu olan hastalara topikal pilokarpin uygulanmalı ve acilen bir göz hastalıkları uzmanına danışılmalıdır. İdrar retansiyonu olan hastalara kateter uygulanmalıdır. Kardiyovasküler komplikasyonlar klasik tedavi prensiplerine uygun olarak tedavi edilmelidir. Solunum felci durumunda entübasyon ve yapay solunum uygulaması düşünülmelidir.

Parasetamol

Parasetamol intoksikasyonundan kuşkulandığında, ilaç alımından sonraki ilk 10 saat içerisinde, N-asetilsistein gibi sülfidril verici ajanların intravenöz yoldan uygulanmasının yararı olur. N-asetilsistein bu süre içinde başlatıldığında en etkili olmakla birlikte, ilaç alımından 48 saat sonra gibi geç bir zamanda verildiğinde de, bir dereceye kadar koruma sağlayabilir; böyle bir durumda daha uzun süreli bir tedavi protokolü uygulanmalıdır. Plazmadaki parasetamol konsantrasyonu diyaliz ile azaltılabilir. Plazma parasetamol konsantrasyonlarının belirlenmesi ve karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması tavsiye edilmektedir.

Daha ileri önlemler parasetamol intoksikasyonunun klinik semptomlarının şiddeti, niteliği ve seyrine bağlı olacaktır ve standart yoğun bakım protokolleri izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antispazmodik –analjezik kombinasyonları
ATC kodu: A03DB04

Hiyosin-N-butilbromür:

SPAZMOTЕК PLUS'ın içerdiği spazmolitik bir ilaç olan hiyosin-N-butilbromür, bitkilerde doğal olarak bulunan skopolaminin yarı sentetik bir türevidir. Antispazmodik etkisini gastrointestinal, safra ve alt idrar yolu ve kadın genital organlarının düz kasları üzerinde gösterir. Kuaterner amonyum bileşiği olduğu için santral sinir sistemine girmez. Periferik antikolinergik etkisi, antimuskarinik aktivitesinin yanı sıra iç organların duvarında gangliyon iletiminin durdurulmasının sonucudur.

Parasetamol analjezik ve antipiretik etkilere ve yanısıra çok zayıf bir anti-inflamatuvar etkiye sahiptir. Analjezik ve antipiretik etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da hem merkezi hem de periferik etkisinin olduğu görülmektedir. 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.

SPAZMOTЕК PLUS antispazmodik ve analjezik etkinin ikisine de sahip olduğundan özellikle karındaki lümenli organların spazmlarına eşlik eden ağrıların tedavisi için uygundur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Hiyosin-N-butilbromür

Emilim:

Hiyosin-N-butilbromür oldukça polardır ve yağdaki çözünürlüğü zayıftır. Bu yüzden oral ve rektal kullanımdan sonra kısmen emilir. Oral uygulamayı takiben dozun yaklaşık %8'i ve rektal uygulamayı takiben yaklaşık %3'ü emilir. Oral olarak uygulanan 20 ve 400 mg arasındaki tek dozları takiben ortalama pik plazma konsantrasyonları 2 saat sonra 0,11 ve 2,04 ng/mL olarak elde edilir. Ortalama EAA_{0-t} değerleri 20-400 mg'lık tek dozlardan sonra 0,37 ila 10,7 ng.s/mL aralığındadır. Örneğin film kaplı tablet, supozituar veya damla formlarının 100 mg hiyosin-N-butilbromür içerecek şekilde uygulanmasını takiben medyan mutlak biyoyararlanım %1'den daha azdır. Hayvan çalışmalarının bulguları oral veya rektal olarak uygulanan hiyosin-N-butilbromürün etkilerinin spesifik lokal etki olduğunu düşündürmektedir.

Dağılım:

Tüm vücut otoradyografi çalışmaları, yapısından beklendiği üzere, hiyosin-N-butilbromürün kan-beyin bariyerini geçmediğini göstermiştir. Oral ve intravenöz uygulamayı takiben, gastrointestinal kanal eliminasyon organları karaciğer ve böbreklerin dokularında konsantre olur. Hiyosin-N-butilbromürün yüksek doku afinitesi intravenöz uygulamadan sonra çok kısa bir dağılım fazı olduğunu gösterir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %4,4'tür.

Biyotransformasyon:

Oral olarak uygulanan 100 ve 400 mg'lık tekli dozları takiben, terminal eliminasyon yarılanma ömrü 6,2 ila 10,6 saat arasındadır. Hiyosin-N-butilbromür için ana metabolik yolak ester bağının hidrolitik parçalanmasıdır.

Eliminasyon:

Oral olarak uygulanan hiyosin-N-butilbromür feçes ve idrarla atılır. Oral uygulamayı takiben feçeste yaklaşık %90 radyoaktivite tespit edilmiştir; idrarda bulunan radyoaktivite uygulama yoluna bağlı olarak değişir; ama %5'i geçmez. Oral olarak uygulanan 100-400 mg dozlardan sonra, dağılım hacmi 6,13 ve 11,3 x 10⁵ L (düşük sistemik yararlanım olduğu varsayımı ile) iken ortalama klerens değerleri 881 ila 1420 L/dk aralığındadır. Muskarinik reseptörlere düşük afiniteleri olması nedeniyle, idrarla atılan metabolitler muhtemelen ilacın etkisine katkıda bulunmamaktadır.

Parasetamol

Emilim:

Oral uygulandıktan sonra parasetamolün tamamına yakın bir bölümü ince bağırsaktan hızla emilir ve yaklaşık 0,5 ile 2 saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır.

Dağılım:

Parasetamol tüm dokulara hızla dağılır. Kan plazma ve tükürükteki konsantrasyonları benzerdir. Plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%5-%20).

Biyotransformasyon:

Parasetamol esas olarak glukuronik asit ve sülfürik asitle konjugasyon yoluyla başlıca karaciğerde metabolize olur. Terapötik dozların üzerinde ikincil yolak hızla doymuş hale gelir. Küçük bir miktar Sitokrom P450 izoenzimleri ile (başlıca CYP2E1) metabolize edilir. Bunu toksik metabolit N-asetil-p-benzokinonimin (NABQI) oluşumu izler ki normalde glutatyon tarafından süratle detoksifiye edilir ve merkaptopürin ve sistein konjugatı olarak itrah edilir. Ancak, çok büyük doz aşımalarını takiben NABQI düzeyleri artar.

Eliminasyon:

Parasetamol başlıca idrarla atılır; absorbe olan dozun %90'ı 24 saat içinde başlıca glukuronid (%60-80) ve sülfat (%20-30) konjugatları olarak idrarla atılır. Alınan dozun %5'ten azı değişmeden atılır. Normalde eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir, ama bu karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz aşımında ve yeni doğanlarda artar. Maksimum tesir ve ortalama etki süresi (4-6 s) plazma konsantrasyonu ile yaklaşık olarak uyumludur.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Parasetamol:

Çocuklarda yarılanma süresi uzar ve sülfat konjugasyonu ile metabolize olur.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Parasetamol:

Parasetamol ve metabolitlerinin atılımı şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda gecikir (kreatinin klerensi <10 ml/dk).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda konjugasyon kapasitesi değişmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Oral üreme toksisitesi çalışmalarında hiyosin-N-butylbromürün sıçanlarda embriyotoksik ya da teratojenik etkileri olduğuna dair bir kanıt görülmemiştir. Ayrıca tavşanlara oral veya subkütan olarak uygulandığında herhangi bir malformasyon gözlenmedi.

Hiyosin-N-butylbromür Ames testinde, *in-vitro* V79 hücrelerinde gen mutasyon tayininde veya *in vitro* insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testinde herhangi bir mutajenik veya klastojenik özellik göstermedi. *In vivo* olarak ilaç sıçanlarda kemik iliği mikronükleus tayininde genotoksik değildi. Tümorojenik potansiyeli araştıran uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmadı. Sıçanlarda 1000 mg/kg'a dek olan dozlarda 26 hafta süren iki kronik toksisite çalışmasında herhangi bir tümorojenik potansiyel varlığının kanıtı görülmedi.

Parasetamolün sıçanlar ve farelerde akut, subkronik ve kronik toksisitesini inceleyen çalışmalarda gastrointestinal lezyonlar, hematolojik değerlerde değişiklikler, karaciğer ve böbrek parankimasında dejeneratif değişiklikler ve nekroz görüldü. Bu değişiklikler kısmen ilacın etki mekanizması kısmen de metabolizasyon yolu sebebiyledir. Toksik etkili metabolitlerin ve oluşan organ değişikliklerinin insanlarda da olduğu düşünülmektedir. Çok nadir vakada geri dönüşümlü kronik aktif hepatit maksimum terapötik aralıkta uzun süre (12 ay) uygulanan dozlarla görülmüştür. Zehirlenme belirtileri subtoksik dozlarda üç hafta sonra görülebilir. Bu yüzden parasetamol yüksek dozlarda uzun süreli olarak alınmamalıdır.

Parasetamolün terapötik (yani toksik olmayan) doz aralığında herhangi bir genotoksik potansiyel ile ilişkili olduğunu gösteren geniş kapsamlı çalışmalardan elde edilmiş herhangi bir delil yoktur.

Sıçanlar ve farelerde yapılan genotoksisite ve karsinojenite çalışmalarının sonuçları değişkendir.

Sıçanlar ve farelerde NTP biyotayinlerinden elde edilen verilere dayanarak Uluslararası Kansere Araştırma Kurumu (IARC) parasetamolü genotoksik olmayan ve karsinojenik olmayan olarak sınıflandırmıştır.

Parasetamol plasentaya geçer.

Şu ana dek hayvan çalışmaları ve insanlardaki klinik deneyim parasetamolün fetüs üzerine zararlı etkileri olduğuna dair bir kanıt sunmamaktadır. Fertilite veya prenatal ya da postnatal gelişim üzerine olası advers etkileri değerlendiren çalışmalar yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Polivinil pirolidon
Mikrokristalize selüloz
Talk
Titanyum dioksit
Polietilen glikol
Hidroksipropilmetil selüloz

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda 20 film tablet içeren Al/PVC blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

199/86

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.04.2002
Ruhsat yenileme tarihi: 19.08.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ