

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAROL PLUS Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM :

Etkin madde

Parasetamol	250 mg
Propifenazon	150 mg
Kafein	50 mg

Yardımcı Maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.
Beyaz renkli yuvarlak tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Hafif ve orta şiddetli ağrıların semptomatik tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

Bir defada verilecek doz:
Erişkinler: 1-2 tablet

Gerektiğinde 24 saat içinde üç tek doza kadar alınabilir.

Hekim önerisi yoksa 3 ardışık günden fazla kullanılmamalıdır. Ağrı süresi 5 günü aşar ya da ateş 3 günden fazla sürerse ya da artarsa ve/veya başka belirtiler ortaya çıkarsa doktor veya eczacıya danışmadan tedaviye devam edilmemelidir.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.
Tabletler bol miktarda su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda PAROL PLUS'ın doz aralıkları şu şekilde düzenlenmelidir:

Kreatinin klirensi 10-50 ml/dak: Dozlar 6 saat ara ile verilmelidir.

Kreatinin klirensi < 10 ml/dak: Dozlar 8 saat ara ile verilmelidir (metabolitler birikebilir)

Gilbert Sendromu: (glukuronil transferaz eksikliğine bağlı düzensiz selim ikter) doz azaltılması ve dozlar arasındaki sürenin uzatılması gerekebilir.

PAROL PLUS böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Kronik ve stabil karaciğer hastalığında (sirozda) düşük dozda sınırlı olarak kullanıldığında genelde iyi tolere edilir. Bununla beraber formülün bileşiminde bulunan parasetamolün günde 4 gramın altında dozlarda kullanılması sırasında da hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir.

PAROL PLUS karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12-16 yaş arası adolesanlar: Bir seferde 1 tablet

PAROL PLUS bebeklere ve 12 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir.

Gerektiğinde 24 saat içinde üç tek doza kadar alınabilir.

Geriatrik popülasyon:

Parasetamolün yaşa bağlı nedenlerle geriatrik hastalarda kullanımını sınırlayacak bir neden bildirilmemiştir.

Hematopoetik disfonksiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

PAROL PLUS aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır.

- Parasetamol, (propifenazon fenazon, aminofenazon, metamizol içeren ilaçlara), kafein ve tablet bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Fenilbutazon içeren bileşiklere karşı alerji,
- Parasetamol, asetilsalisilik aside karşı aşırı duyarlılık veya bilinen alerji,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği,
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim (G6PD) eksikliğinde (hemolitik anemi ile ortaya çıkan),
- Akut hepatik porfiriya,
- Hasta parasetamol içeren diğer bir ilaç kullanıyorsa,

- 10 günden uzun süren ağrılar
- Kronik PAROL PLUS tablet kullanımı, ilerlemiş hepatik, renal, pulmoner ve kardiyak hastalığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.

Kronik günlük dozlarda ve akut yüksek dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

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

- Gilbert sendromu (glukuronik transferaz eksikliğine bağlı düzensiz selim ikter),
- Hematopoetik disfonksiyon.

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

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol içeren ağrı kesicilerin uzun süreli kullanımı sonucu ortaya çıkan birikim nadir vakalarda analjezik nefropatisi ve büyük ölçüde geriye dönüşsüz bir böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Baş ağrısının tedavisi amacıyla sürekli ağrı kesici kullanılması, kronik baş ağrılarına neden olabilir.

Parasetamol içeren diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.

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

PAROL PLUS formaldehit içerdiğinden mide bulantısına ve ishale sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bireysel reaksiyonlar önceden tahmin edilemeyeceğinden, diğer analjeziklerle olduğu gibi PAROL PLUS tedavisi sırasında alkol kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Bazı hipnotikler, antiepileptik ilaçlar (örneğin fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin) ve rifampisin gibi karaciğer mikrozomal enzim aktivitesini uyaran ilaçların aynı anda kullanılması, parasetamolün normal olarak zararlı olmayan dozlarda bile karaciğer üzerindeki toksik etkisini artırabilir. Bu, aynı zamanda alkol için de geçerlidir.

Mide boşalması, örneğin propantelin vb. etkenlerle yavaşlatıldığında, parasetamolün emilim hızı azalabilir ve etkinin ortaya çıkma süresi uzayabilir. Metoklopropamid verildiğinde olduğu gibi mide boşalması hızlandırıldığında ise emilim hızı daha yüksektir.

Kloramfenikol ile birlikte kullanıldığında bu ilacın atılımı uzayabilir ve toksik etki tehlikesi artabilir.

Metoklopropamid ile birlikte kullanıldığında emilim hızı artar.

Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimlerin klinik sonuçları henüz bilinmemektedir. Bu nedenle oral antikoagülan tedavisi altında olan hastalar tarafından uzun süreli ve düzenli parasetamol kullanımı doktor kontrolü altında yapılmalıdır.

Nötropeni sıklığı, parasetamol ve AZT (zidovudin) birlikte kullanıldığında daha yüksektir. PAROL PLUS, bu nedenle, AZT ile birlikte ancak doktorun görüşü alındıktan sonra kullanılmalıdır.

Benzodiazepin gibi geniş spektrumlu maddeler ile önceden tahmin edilemeyen farklı etkileşimler görülebilir.

Teorik olarak mümkün olsa da, kafeinin, parasetamol gibi analjeziklere bağımlılık potansiyelini artırdığına ilişkin klinik bir kanıt bulunmamaktadır.

Kafein, barbitüratlar, antihistaminikler vb. gibi birçok sedatif maddenin antagonistidir. Kafein, sempatomimetikler, tiroksin vb. gibi maddelerin neden olduğu taşikardiyi artırır.

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

Kafein, efedrin gibi maddelerin bağımlılık yaratıcı etkilerini artırır. Bazı giraz inhibitörlerinin birlikte verilmesi, kafein ve onun metabolizma ürünü olan paraksantin atılım süresinin uzamasına yol açabilir.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

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

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. PAROL PLUS, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak yapılan hayvan deneylerinde yarı dudak ve düşük doğum ağırlığı insidansında artışa yol açtığı gösterildiğinden bu dönemde kullanımı risklidir.

PAROL PLUS kullanımı gebelere önerilmemektedir. Ancak hekimin ilacın yararının, potansiyel riski haklı göstereceğine inandığı durumlarda kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

PAROL PLUS'ın emzirme dönemlerinde kullanımı önerilmemektedir.

Ancak hekimin ilacın yararının, potansiyel riski haklı göstereceğine inandığı durumlarda kullanılabilir.

Üreme yeteneği / fertilite

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerinde yapılmış araştırma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PAROL PLUS'ın güvenli olduğu ve motorlu araç kullanma performansını düşürücü etkiye yol açma olasılığının zayıf olduğu sanılmaktadır.

Parasetamol bazı hastalarda baş dönmesi veya somnolans yapabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

PAROL PLUS'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 duyarlılık reaksiyonlarıyla karşılaşmıştır. Nadir olarak anaflaktoid reaksiyon ve anflaktik şok vakaları bildirilmiştir. Parasetamol ve propifenazon kullanımı ile ilişkili olarak bazı trombositoz, lökopeni, agranülositoz ve pansitopeni vakaları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

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)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon (%2.9)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranulositoz, trombositopeni, (izole bildirimler)

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Sıklık bilinmiyor: Bronkospazm*, Anafilaktik şok, alerji testi pozitif*, immun trombositopeni*.

* Bronkospazm: Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülür

+ Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erupsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15.5' unda pozitifdir.

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens Johnson sendromu (izole bildirimler)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı(%5.1), Baş dönmesi(% 3.58), Uyuklama (%6.97), Parestezi (%5.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu (%1)

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Purpura

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu (%2.7)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı (%2.3), Diyare (% 4.7), Dispepsi (%2.3), Flatulans (%2.3), Karınağrısı (%3.9), Konstipasyon (%3.9), Kusma (%7.8)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (%0.13)

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17.4)

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı (%4.2)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yüz ödemi (%4.5)

Yaygın olmayan: Periferik ödem (%1)

Çok seyrek: Ateş, Asteni

Cerrahi ve Tıbbi Prosedürler

Yaygın olmayan: Post-tonsillectomi kanaması (%0.5)

Yaygın: Post-ekstraksiyon (3.azı dişi) kanaması (%3.3).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Yetişkinlerde 10 g'dan 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 nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle uzar. 14C-aminopirinden sonra 14CO2 atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarı ömür, 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. Nadiren, ilaç

[‡] İmmun trombositopeni :Parasetamol ve parasetamol sulfat varlığında antikorlar trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptörlerine bağlanır.

aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşı 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 komplikasyondur. 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 hepatotoksositeye 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 hepatotoksosite 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 aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapotik grup: Analjezik- Antipiretik

ATC KOD: N02B E01

PAROL PLUS, her ikisi de analjezik ve antipiretik özellikleri olan parasetamol ve propifenazon ile düşük dozda kafein içerir. Parasetamol ve propifenazon analjezik etkisini santral ve periferik sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterir. Antipiretik etki ise hipotalamik termoregülatör merkezde prostaglandin sentezini inhibe etmesiyle oluşur. Hayvan deneylerinde 5:3 oranında kombine edilmiş parasetamol ve propifenazonun (PAROL PLUS'ta kullanıldığı gibi) akut toksik etkisinin, bu iki bileşiğin tek tek verilmesinden daha düşük olduğu görülmüştür. Kafein ise parasetamol ve propifenazonun analjezik etkisini artırır. Bu kombinasyonun analjezik etkisi 30 dakika içinde başlar ve birkaç saat (3-4 saat boyunca) devam eder.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Genel özellikler

Emilim

Parasetamol: Parasetamol ağız yoluyla alındığında çabuk ve hemen hemen tam olarak absorbe olur. Açlık durumunda mutlak biyoyararlılığı %62-%69 kadardır. Biyoyararlanımdaki bu düşüş nedeni verilen bir oral dozun yaklaşık %20 sinin ilk geçiş metabolizmasına uğramasıdır. Doruk

plazma konsantrasyonlarına 0,5- 2 saatte ulaşır. 650 mg'a kadar oral dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonları 5-20µg / ml' dir (33.1-132.4 mMol / L). Maksimum etkisi 1-3 saatte görülür ve 3-4 saat sürer. Parasetamol yüksek miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar, ancak absorbe olan miktar değişmez. Vejetaryenlerde parasetamol absorpsiyonu azalır ve yavaşlar.

Propifenazon: Oral uygulamayı takiben propifenazon hızla ve tamamen emilir.
Kafein: Oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir.

Dağılım

Parasetamol: Vücut doku ve sıvılarına uniform biçimde dağılır. Anne sütüne geçer. Sütteki konsantrasyonları annenin 650 mg'lık tek bir doz almasından 1-2 saat sonra 10-15 µg / ml (66.2-99.3 mmol / l) dir. Ortalama süt/plazma konsantrasyonları oranı 1.24 tür. Sütteki yarı-ömrü 1.33-3.5 saattir. Parasetamol süt proteinlerine % 85 oranında bağlanır. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı değişiktir. Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine %20-25 oranında ,yüksek ve toksik dozlardan sonra % 20-50 arasında bağlanır. Eritrositlere bağlanma oranı %10-20'dir. Parasetamolün sanal dağılım hacmi 0.69-1.36 l/kg (ortalama 0.9 l/kg) dir.

Propifenazon: Propifenazonun biyoyararlanımı %90 ın üzerindedir (Micromedex 2010). Proteine %10 oranında bağlanır ve dağılım hacmi 0,4L/kg olarak tespit edilmiştir. Pik plazma düzeylerine yaklaşık 30 dakika sonra ulaşılır. Parasetamol ile birlikte verildiğinde daha yüksek propifenazon plazma konsantrasyonları elde edilir. Propifenazon plasentayı aşabilir ve anne sütüne geçebilir.

Kafein: Dağılım hacmi 0.5 L/kg'dır. 5mg/kg'lık oral dozdan sonra 30-40 dakika içinde Cmaks'a ulaşılır. Kafein plasentayı aşabilir ve anne sütsüne geçebilir.

Biyotransformasyon

Parasetamol: Verilen bir dozun %90-95'i önce karaciğerde değişime uğradıktan sonra 24 saat içinde idrarla atılır. Değişmemiş parasetamol idrarla çok az miktarda çıkar. Hepatik biyotransformasyonlar glukuronik asit (%60), sülfat (%35) ve sisteinle (%3) konjugasyon şeklindedir. Az miktarda hidroksilasyon ve asetilasyon ürünü metabolitler de bulunmuştur. Parasetamolün az bir miktarı karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 karma fonksiyonlu oksidaz enzimleri (başlıca CYP2E1, daha az ölçüde CYP1A2 ve CYP3A4) tarafından N-hidroksilasyonla N-asetil-para benzokinonimin'e (NAPQI) donusur. Bu metabolit çok reaktif olup normalde glutatyon sentaz enzimi aracılığı ile glutayonla birleşir ve bu kompleks sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde idrarla atılır. Ancak parasetamol yüksek miktarda alınırsa bu mekanizma sature olur ve metabolit karaciğer proteinlerinin sulfidril grupları ile reaksiyona girerek hepatik nekroza neden olur. Prematürelerde, yeni doğmuşlarda, 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjugasyonu başlıca metabolik yoldur. Erişkinlerde ve adolesanlarda glukuronidasyon ön plana geçer.

Propifenazon: Yoğun olarak karaciğerde metabolize olur. Major eliminasyon yolağı enzimatik demetilasyon ve glukuronidasyondur. N-2-demetilpropifenazon enol-glukuronid major metabolittir (%80). Düşük oranlarda da olsa serbest ve konjuge hidroksilasyon ürünleri de ortaya çıkar. İlk geçiş etkisi ilacı yaklaşık %25 oranında uzaklaştırır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde propifenazonun metabolizması yavaşlayabilir.

Kafein (biyotransformasyon): Kafeinin idrarla atılan metabolitleri 1-metilürik asit, 1-metilksantin ve 5-asitilamin-6-amino-3 metilurasil'dir.

Eliminasyon

Parasetamol: Yarılanma ömrü 2.3 ± 0.5 saattir (ortalama 2,7 saat). Böbrek yetmezliğinde değişmez. Akut doz aşımında, karaciğer hastalığında, yeni doğmuşta, yaşlılarda uzayabilir, çocuklarda ise daha kısadır. Vücuttan atılımı metabolitler şeklinde ve böbrek yoluyla. Verilen dozun sadece %3'ü değişmemiş molekül olarak idrarla atılır. Parasetamolün renal klerensi 5 ml/dak'dır. Parasetamol diyaliz edilebilir. Hemodiyalizle 120 ml / dak, hemoperfüzyonla 200 ml / dak, peritoneal diyalizle <10 ml/dak kan parasetamolden temizlenebilir.

Propifenazon: Propifenazonun tamamı primer olarak glukronid konjugatları şeklinde 24 saat içinde idrarla atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde propifenazonun metabolizması ve atılımı yavaşlayabilir.

Kafein: Ortalama yarılanma-ömrü 4-6 saattir. Kafein %86 oranında metabolitleri şeklinde ve %2 oranında değişmemiş olarak idrarla atılır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

Sıçanlar üzerinde akut toksisite çalışmaları (LD₅₀) 250 mg parasetamol ve 150 mg propifenazon kombinasyonu şeklinde ve ayrı ayrı uygulanmıştır.

Sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

MADDE	LD 50mg/kg oral uygulama	%95 güvenlik aralığı (mg/kg)
Propifenazon	1'414	519.5-2 089
Parasetamol	2'500	*
Propifenazon/ Parasetamol kombinasyonu	3'684	2'011-30'730

* istatistiksel değerlendirme değildir.

Uygulanan kombinasyon ayrı ayrı yapılan uygulamalardan daha az toksiktir.

Subakut toksisite

Subakut toksisite 12 hafta süreyle 80 sıçana, günlük maksimum terapötik dozun 10 ila 20 katı uygulanmıştır. Terapötik dozun 10 katı uygulandığında toksik herhangi bir yan etki görülmezsizin tolere edilmiştir. 20 katı uygulandığında erkek kobaylarda az miktarda kilo kaybı ve tüm kobaylarda ölüm görülmezsizin düşük oranda hepatomegali tespit edilmiştir.

Laboratuvar bulguları dozla ilişkili bir modifikasyon göstermemiştir. Hepatik lezyona dair bulgu yoktur (SGOT ve SGPT artışı yoktur).

105 ardışık hafta boyunca 320, 1000 ve 3200 ppm konsantrasyonlarda kronik toksisite ve karsinojenisite için 50 sıçan üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, hedef organ toksisitesi ya da tümör potansiyeli görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon (K-29/32)
Mikrokristalin selüloz
Mısır nişastası
Stearik asit
Etil alkol (üretim esnasında buharlaşır)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel önlemler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden ve ışıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tabletlik blister ambalajlarda.

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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. TİC. A.Ş.
Acıbadem Köftüncü Sokak No: 1
34718 Kadıköy/İSTANBUL
Tel.: (216) 326 69 65
Faks: (216) 340 13 77

8. RUHSAT NUMARASI

232/49

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 08.06.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ