

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PANADOL MİGRESTOP 250 mg/ 250 mg/ 65 mg Film Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir film tablet 250 mg parasetamol, 250 mg asetil salisilik asit ve 65 mg kafein içerir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, oblong şekilli, bir yüzünde "E" baskılı tek tabakalı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

*16 yaş ve üstü adölesanlar ile erişkinlerde baş ağrısı, diş ağrısı, akut migren atakları, nevralsi, 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:**

*18 yaş ve üstü yetişkinlerde*

*Baş ağrısında kullanım*

Genellikle önerilen doz 1 tablettir. Gerekirse dozlar arasında 4-6 saat arayla 1 tablet kullanılabilir. Daha şiddetli ağrılarda 2 tablet kullanılabilir. Gerekirse dozlar arasında 4-6 saat arayla 2 tablet kullanılabilir.

PANADOL MİGRESTOP baş ağrılarında epizodik olarak, 4 güne kadar kullanılabilir.

*Migrende kullanım*

Doktor tarafından farklı bir kullanım önerilmediği takdirde semptomlar başladığında 2 tablet kullanılabilir. Gerekliğinde 4-6 saat arayla 2 tablet alınabilir.

PANADOL MİGRESTOP migrende epizodik olarak, 3 güne kadar kullanılabilir.

PANADOL MİGRESTOP baş ağrısı veya migren için günde 6 tablettten (1500 mg parasetamol, 1500 mg asetilsalisilik asit ve 390 mg kafein) daha fazla kullanılmamalıdır.

Doktor tarafından önerilmediği takdirde belirtilenden daha uzun süreli veya daha yüksek dozda PANADOL MİGRESTOP kullanılmamalıdır.

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

**Uygulama şekli:**

Oral yoldan kullanılır. Her dozun tam dolu bir bardak su ile alınması önerilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

PANADOL MİGRESTOP farmakokinetiği karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte asetil salisilik asit ve parasetamol etki mekanizması nedeniyle böbrek ya da karaciğer yetmezliğini artırabilir. Bu nedenle PANADOL MİGRESTOP şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır ve hafif ve orta dereceli böbrek ve karaciğer hastalarında dikkatli olunmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

PANADOL MİGRESTOP'un çocuk ve adölesanlarda kullanımının etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır. Bu sebeple kullanımı önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

PANADOL MİGRESTOP, genel tıbbi yaklaşımlara göre, yaşlılarda, özellikle düşük vücut ağırlıklı yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

PANADOL MİGRESTOP,

- Parasetamol, asetil salisilik asit veya kafeine veya içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde,
- Asetil salisilik asit ya da diklofenak ya da ibuprofen gibi diğer bir nonsteroidal antiinflamatuvar verildikten sonra astım, ürtiker ya da akut rinit gelişmiş olan hastalarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Şiddetli kalp yetmezliği
- Aktif gastrik ya da intestinal ülser, gastrointestinal kanama ya da perforasyon ve peptik ülser öyküsü olan hastalarda
- Hemofili ya da diğer hemorajik bozukluklar
- Haftada 15 mg ya da üzeri dozlarda metotreksat tedavisi (Bkz. Bölüm 4.5)
- Gebelik (üçüncü trimester) ve laktasyonda kontrendikedir.

**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 bir 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.

#### **Genel:**

- PANADOL MİGRESTOP asetilsalisilik asit veya parasetamol içeren diğer ürünlerle birlikte alınmamalıdır.
- Diğer akut migren tedavilerinde olduğu gibi, daha önce migren tanısı almayan hastalarda şüphe edilen bir migreni tedavi etmeden önce ve atipik semptomlarla gelen migren hastalarında diğer potansiyel ciddi nörolojik sorunların olmadığından emin olunmalıdır.
- Migren ataklarının >%20'sinde kustuğunu veya >%50'sinde yatak istirahatine ihtiyaç duyduğunu bildiren hastalar PANADOL MİGRESTOP kullanmamalıdır.
- 2 tablet PANADOL MİGRESTOP kullanımından sonra migren ağrısında azalma olmayan hastalar, doktora danışmalıdır.
- Baş ağrısı için herhangi bir ağrı kesici tipinin uzun süre kullanımı durumu kötüleştirebilir. Böyle bir durum yaşıyorsa veya durumdan şüpheleniliyorsa, tedavi durdurulmalı ve doktora danışılmalıdır. İlacın aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı tanısından, 3 aydan daha uzun süre aşırı ilaç kullanımı olan kronik baş ağrısı (ayda 15 gün veya daha fazla) durumunda şüphelenilmelidir. Bu nedenle, bu ürün 3 aydan daha uzun süre ve ayda 10 günden daha fazla kullanılmamalıdır.
- Dehidratasyon riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (hastalık, diyare, büyük cerrahi operasyonlarda önce veya sonra)
- PANADOL MİGRESTOP, farmakodinamik özellikleri nedeni ile enfeksiyon semptomlarını gizleyebilir.

#### **Asetilsalisilik asite bağlı:**

- PANADOL MİGRESTOP, gut, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, dehidrasyon, kontrol edilemeyen hipertansiyon ve diabetes mellitus hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.
- Asetilsalisilik asit hemoliz veya hemolitik anemiye sebep olabileceğinden, PANADOL MİGRESTOP şiddetli glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek doz kullanım, ateş veya akut enfeksiyon gibi faktörler hemoliz riskini artırabilir.
- Uygulamadan sonra yaklaşık 4 gün boyunca asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisi devam ettiği için, PANADOL MİGRESTOP cerrahi operasyonlar (küçük cerrahi operasyonlar, örneğin diş çekilmesi gibi) sırasında ve sonrasında artmış kanama eğilimine neden olabilir.

- PANADOL MİGRESTOP, doktor gözetiminde olmadan antikoagülan veya trombosit agregasyonunu inhibe eden diğer ilaçlarla birlikte alınmamalıdır
- Hemostaz sorunu olan hastalar dikkatle izlenmelidir. Metroraji veya menoraji durumunda dikkatli olunmalıdır.
- PANADOL MİGRESTOP alan hastalarda gastrointestinal (GI) kanama veya ülser ortaya çıkarsa kullanım derhal sonlandırılmalıdır. Ölümcül olabilecek GI kanama, ülser veya perforasyon, tüm NSAID'ler ile bildirilmiştir. Ciddi GI olay öyküsü veya uyarı semptomları olsun ya da olmasın, tedavinin herhangi bir zamanında gelişebilir. Genellikle yaşlılarda daha ciddi sonuçlar doğurmaktadır. GI kanaması riski, alkol, kortikosteroidler ve NSAID'ler ile artabilir.
- PANADOL MİGRESTOP, bronkospazmı artırabilir ve astım alevlenmelerini (analjezik intoleransı / analjezik-astımı) veya diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları tetikleyebilir. Risk faktörleri bronşiyal astım, mevsimsel alerjik rinit, burun polipleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya solunum yolunun kronik enfeksiyonlarıdır (özellikle alerjik rinit benzeri semptomlarla bağlantılı ise). Bu aynı zamanda diğer maddelere alerjik reaksiyonlar (örneğin deri reaksiyonları, kaşıntı, ürtiker) gösteren hastalar için de geçerlidir. Bu hastalarda özel önlemlerin alınması önerilmektedir (acil duruma hazırlık).
- Asetilsalisilik asit ile Reye sendromu arasında muhtemel bir ilişki olduğu için, özellikle belirtilmediği sürece, 18 yaşın altındaki çocuklara ve ergenlere PANADOL MİGRESTOP verilmemelidir. Reye sendromu, beyini ve karaciğeri etkileyen, ölümcül olabilen, çok nadir görülen bir hastalıktır.
- Asetilsalisilik asit, levotiroksin (T4) veya tri-iodotironin (T3) konsantrasyonlarını etkileyebildiği için, tiroit fonksiyon testlerinin yanlış bir şekilde düşük çıkmasına sebep olabilir.

#### **Parasetamole bağlı:**

- PANADOL MİGRESTOP, renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu veya alkol bağımlılığı olan hastalara dikkatli kullanılmalıdır.
- Parasetamolün toksisite riski, diğer potansiyel hepatotoksik veya karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen ilaçlar (örn., Rifampisin, izoniazid, kloramfenikol, hipnotikler ve fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin dahil antiepileptikler) kullanan hastalarda artabilir. Alkol bağımlılığı öyküsü olan hastalar, hepatik hasar açısından özellikle risk taşımaktadır.
- Hastalar, parasetamol doz aşımına bağlı şiddetli karaciğer hasarı riski nedeniyle, parasetamol içeren diğer ürünleri aynı anda almamaları yönünde uyarılmalıdır.
- PANADOL MİGRESTOP kullanırken alkollü içecek kullanımında kaçınılmalıdır, çünkü alkol kullanımı parasetamol ile kombine olarak karaciğer hasarına neden olabilir. Parasetamol alkol bağımlılığı olan hastalara dikkatli kullanılmalıdır.
- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, 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.□

#### **Kafeine bağlı:**

- PANADOL MİGRESTOP, gutu, hipertiroidisi ve aritmisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Fazla kafein, tedirginlik, sinirlilik, uykusuzluk ve zaman zaman hızlı kalp atımına neden olabileceğinden, hasta Panadol Migrestop ile birlikte kafein içeren ürünleri sınırlı miktarda kullanılmalıdır.

#### **Diğer uyarılar**

- Hastalar önerilen dozu aşmamaları konusunda uyarılmalıdırlar. PANADOL MİGRESTOP doktor tavsiyesi olmaksızın ağrı için 10 gün, ateş için 3 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.
- Ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, ülser ya da perforasyon önceden ciddi gastrointestinal öyküsü bulunmayan hastalarda uyarıcı semptomlarla birlikte ya da bu semptomlar görülmeden bütün NSAİ ilaçların kullanımı sırasında aniden ortaya çıkabilir. Yaşlılarda genellikle daha ciddi sonuçlar doğurabilir. Gastrointestinal kanama riski alkol, kortikosteroidler ve NSAİİ'lerle artabilir.
- Bu ilaç içinde bulunan asetil salisilik asit trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisi sonucu cerrahi operasyonlar (küçük cerrahi girişimlerde de dahil, diş çekimi gibi.) sırasında ve sonrasında kanama eğilimini arttırabilir.
- Parasetamol içeren ürünler anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.
- Parasetamol, akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.
- Parasetamol, erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Parasetamol içeren PANADOL MİGRESTOP, alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- 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 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.
- Semptomlar devam eder veya kötüleşirse ya da yeni semptomlar ortaya çıkarsa hastalar doktora danışmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

- Asetilsalisilik asit ürtiker, yüzde şişme, astım (hırıltı) ya da şok dahil şiddetli alerjik reaksiyonlara neden olabilir.
- Çocuklara verildiğinde, asetilsalisilik asit ve Reye sendromu arasında olası bir ilişki vardır. Reye sendromu beyin ve karaciğeri etkileyen ve öldürücü olabilen, çok seyrek görülen bir hastalıktır. Bu nedenle su çiçeği veya grip benzeri belirtiler gösteren çocuklar bu ürünü kullanmamalıdır. Bu ürünü kullanırken bulantı ve kusma ile birlikte davranış değişiklikleri gelişirse hasta doktora başvurulmalıdır; çünkü bu belirtiler seyrek görülen ama ciddi bir hastalık olan Reye sendromunun erken belirtileri olabilir.
- Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.

**Alkol uyarısı:** Parasetamol ve asetilsalisilik asit kombinasyonu, alkol ile birlikte kullanıldığında karaciğer hasarı ve mide kanamasına neden olabileceğinden PANADOL MİGRESTOP kullanılırken alkollü içeceklerden kaçınılmalıdır. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gereklidir. Bu nedenle günde 3 bardak veya daha fazla alkollü içecek tüketen hastalar, PANADOL MİGRESTOP kullanmadan önce doktora danışmalıdırlar.

**Kafein uyarısı:** Önerilen PANADOL MİGRESTOP dozu yaklaşık bir fincan kahvenin içerdiği miktarda kafein içermektedir. Aşırı dozda kafein sinirlilik, aşırı hassasiyet, uykusuzluk ve nadiren hızlı kalp atışına neden olabileceği için, tedavi sırasında kafein içeren diğer ilaçların, yiyeceklerin ve içeceklerin kullanımı azaltılmalıdır.

Ayrıca "4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümlerine bakınız.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Her bir bileşenin neden olabileceği ilaç ve madde etkileşimleri iyi bilinmektedir. Kombine kullanımda bu etkileşimlerin değişeceğine dair bir bulgu yoktur. Asetilsalisilik asit ve parasetamol arasında güvenlik ile ilgili bir etkileşim yoktur.

##### Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit ile kombinasyon	Olası sonuç
Diğer non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar	Gastrointestinal ülser ve hemoraji riskini sinerjik etkilere bağlı olarak artırır. Eğer birlikte kullanılması gerekli ise, uygun olduğunda, NSAİ ilaçlara bağlı gastrointestinal hasar için profilaktik olarak mide koruyucu kullanılması düşünülebilir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Kortikosteroidler	Gastrointestinal ülser ve hemoraji riskini sinerjik etkilere bağlı olarak artırır. Bu nedenle asetilsalisilik asit ve kortikosteroidleri alan, özellikle yaşlı hastalar için mide

	koruyucu kullanımı önerilebilir. Bu nedenle bu ilaçların birlikte kullanımı önerilmez.
Antikoagülanlar (ör. kumarin türevleri)	Asetilsalisilik asit antikoagülan etkiyi arttırabilir. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Trombolitikler	Kanama riskini arttırır. Özellikle, asetilsalisilik asit ile tedavi gören akut inme hastalarında alteplaz tedavisinden sonra ilk 24 saat içinde kullanılmamalıdır. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Heparin	Kanama riskini arttırır. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Trombosit agregasyon inhibitörleri (tiklodipin, clopidogrel, silositazol)	Kanama riskini arttırır. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI)	Asetilsalisilik asit ile birlikte kullanıldığında koagülasyon ya da trombosit fonksiyonlarına etki ederek genel olarak kanama ve özellikle gastrointestinal kanama görülmesini arttırır. Bu nedenle, birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
Fenitoin	Asetilsalisilik asit fenitoin serum düzeylerini arttırır. Serum fenitoin düzeyleri izlenmelidir.
Valproat	Asetilsalisilik asit valproat metabolizmasını inhibe eder ve böylece toksisitesini arttırabilir. Valproat düzeyleri izlenmelidir.
Aldosteron antagonistleri (spironolakton, kanrenoat)	Üriner sodyum atılımını inhibe ettiği için asetilsalisilik asit bu ilaçların aktivitesini azaltabilir. Kan basıncı izlenmelidir.
Kıvrım diüretikleri (ör. furosemid)	Asetilsalisilik asit yarışma ve üriner prostaglandinlerin inhibisyonlarına bağlı olarak kıvrım diüretiklerin aktivitesini azaltabilir. NSAİ ilaçlar, özellikle dehidrate hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Eğer bir diüretik asetilsalisilik asit ile eş zamanlı uygulanırsa, hastanın yeterli hidrasyonu sağlandığından emin olunmalı ve böbrek fonksiyonlarının, bununla birlikte kan basıncının izlenmesi, gereklidir.
Antihipertansifler (ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri)	Asetilsalisilik asit yarışma ve üriner prostaglandinlerin inhibisyonlarına bağlı olarak bu ilaçların aktivitesini azaltabilir. Bu kombinasyon, yaşlı ya da dehidrate hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Tedavinin başlangıcında kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi ve hastanın düzenli olarak

	hidrate olması önerilir. Verapamil ile birlikte kullanılması durumunda kanama zamanı da izlenmelidir.
Ürikozürükler (ör.probenesid, sülfipirazon)	Asetilsalisilik asit tubuler resorpsiyonun inhibisyonuna bağlı olarak bu ilaçların aktivitesini azaltabilir. Ürikozürükler asetilsalisilik asit düzeylerinin artmasına yol açabilir.
Metotreksat ≤ 15 mg/hafta	Diğer tüm NSAİ ilaçlar gibi asetilsalisilik asit de metotreksatın tubuler sekresyonunu azaltarak plazma konsantrasyonlarını ve toksisitesini artırır. Bu nedenle yüksek dozlarda metotreksat tedavisi gören kişilerde NSAİ'larla tedavi önerilmemektedir. Metotreksat ve NSAİ ilaçların etkileşim riski nedeniyle düşük dozda metotreksat tedavisi gören, özellikle böbrek fonksiyonları değişmiş hastalarda da durum değerlendirilmelidir. Eğer kombine tedavi gerekli ise, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları özellikle tedavinin ilk günlerinde izlenmelidir.
Sülfonilüreler ve insülin	Asetilsalisilik asit, bu ilaçların hipoglisemik etkilerini artırır. Bu nedenle yüksek dozda salisilat kullanılması durumunda antidiyabetik ilaçların dozları azaltılabilir. Kan glukoz artışlarının kontrol edilmesi önerilir.
Alkol	Gastrointestinal kanama riskini arttıracığından bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

#### Parasetamol

Parasetamol ile kombinasyon	Olası sonuçlar
Karaciğer enzimi indükleyiciler ya da potansiyel hepatotoksik hammaddeler (ör. Alkol, rifampisin, izoniyazit, hipnotikler ve fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin dahil antiepileptikler)	Parasetamolün artan toksisitesi nedeniyle zararsız dozlarda bile karaciğer hasarına yol açabilir. Bu nedenle karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Birlikte kullanımları önerilmez.
Kloramfenikol	Parasetamol, kloramfenikolün plazma konsantrasyonlarını yükseltme riskini arttırabilir.
Zidovudine	Parasetamol nötropeni gelişme eğilimini arttırabilir. Kan tablosu izlenmelidir. Doktor kontrolü haricinde birlikte kullanılması önerilmez.

Probenesid	Parasetamol klerensini azaltır, böylece bu ajanlarla kullanıldığında parasetamol dozları azaltılmalıdır. Birlikte kullanımı önerilmez.
Oral antikoagülanlar	Parasetamolün bir haftadan fazla tekrarlanan kullanımı antikoagülan etkisini artırır. Parasetamolün sporadik dozlarının anlamlı bir etkisi yoktur.
Propantelin ya da diğer mide boşalmasını yavaşlatan ajanlar	Bu ajanlar parasetamol absorpsiyonunun geciktirir; hızlı ağrı azalması gecikebilir ya da azalabilir.
Metoklopramid ya da diğer gastrik boşalmayı hızlandıran ajanlar	Bu aktif madde parasetamol absorpsiyonunu hızlandırarak analjezi etkinliğini artırır ve analjezinin süresini azaltır.
Kolestiramin	Parasetamol absorpsiyonunu azaltır. Bu nedenle maksimum analjezik etkiye ulaşmak için parasetamol 1 saat içinde verilmemelidir.

### Kafein

Kafein ile kombinasyon	Olası sonuçlar
Hipnotik ajanlar (ör.benzodiyazepinler, barbituratlar, antihistaminikler)	Birlikte kullanımı hipnotik etkiyi azaltabilir ya da barbitüratların antikonvulsif etkilerinin antagonize edebilir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez. Eğer gerekiyorsa, kombinasyonun sabah kullanılması olasılıkla daha faydalı olabilir.
Lityum	Kafeinin lityumun renal klerensini arttırması nedeniyle kafeinin kesilmesiyle, serum lityum düzeyleri artar. Bu nedenle kafein kesildiğinde, lityum dozunun azaltılması gerekebilir. Birlikte kullanımları önerilmez.
Disülfiram	Disülfiram ile tedavi gören alkolik hastalar, kafeine bağlı kardiyovasküler ve serebral eksitasyon nedeniyle alkol yoksunluk sendromunun kötüleşmesi riskinden kaçınmak için kafein kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.
Efedrin tipi maddeler	Kombinasyonu bağımlılık potansiyelinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez.
Sempatomimetikler ya da levotiroksin	Kombinasyonu sinerjik etkiye bağlı olarak taşikardik etkiyi yükseltebilir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez.
Teofilin	Teofilinin atılımını azalttığı için birlikte kullanılması önerilmez.
Kinolon tipi antibakteriyeller (siprofloksasin, enoksasin ve piperimidik asit), terbinafin,	Hepatik sitokrom p-450 yolağının inhibisyonuna bağlı olarak artan kafein yarılanma ömrü nedeniyle karaciğer

simetidin, fluvoksamin ve oral kontraseptifler	rahatsızlığı, kardiyak aritmileri ya da latent epilepsisi olan hastalar kafein alımından kaçınılmalıdır.
Nikotin, fenitoin ve fenilpropanolamin	Bu ilaçlar kafeinin eliminasyon yarı-ömrünü azaltır.
Klozapin	Olasılıkla hem farmakokinetik hem de farmakodinamik mekanizmalarla kafein, klozapin serum düzeylerini artırır. Klozapin serum düzeyleri izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez.

### Laboratuvar testleri ile etkileşim

- Asetilsalisilik asit, yüksek dozlarda, çeşitli klinik-kimyasal laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir.
- Parasetamol alınması, laboratuvar da fosfotungstik asit yöntemiyle ürik asit tayinini ve glukoz oksidaz/peroksidaz yöntemi ile kan glukozu tayinini etkileyebilir.
- Kafein, adenozin ve dipiridamolün miyokardial kan akımına etkilerini zayıflatabilir, bu nedenle miyokardial görüntüleme test sonuçlarını etkileyebilir. Miyokard görüntüleme testlerinden 24 saat önce kafein kullanılmamalıdır.

### 4.6 Gebelik ve laktasyon

#### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

#### Gebelik dönemi

PANADOL MİGRESTOP gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

PANADOL MİGRESTOP'un gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Uterusta asetilsalisilik asite maruz kalma, kalıcı pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir.

Asetilsalisilik asitin, doktor tarafından yönlendirilmediği sürece, gebeliğin son 3 ayında kullanılmaması özellikle önemlidir. Doğmamış çocukta ya da doğum sırasında sorunlar oluşmasına neden olabilir. Gebeliğin son üç ayı boyunca çok fazla asetilsalisilik asit kullanılması, gebeliğin süresini uzatabilir, doğumu geciktirebilir veya doğum sırasında başka sorunlara neden olabilir. Gebeliğin ileri dönemlerinde düzenli olarak asetilsalisilik asit kullanılması fetüs veya yenidoğanın kalp veya kan akışı üzerinde istenmeyen etkiler oluşmasına neden olabilir. Anneleri gebelik sırasında asetilsalisilik asit kullanmış yenidoğanlarda, hemorajik bozukluklar ve gebe kadınlarda salisilata bağlı hemorajik komplikasyonlar bildirilmiştir.

Gebeliğin son üç ayı süresince tüm prostaglandin inhibitörleri ile aşağıdaki etkiler görülebilir:

### *Fetus üzerinde*

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun zamanından önce kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Renal disfonksiyon, oligo-hidroamniyoz ile renal yetmezlik gelişebilir

### *Anne ve yenidoğanda*

- Gebeliğin sonunda, kanama zamanında olası uzama, düşük dozlarda bile görülecek antiagregan etki
  - Uterus kasılmalarının inhibisyonuna bağlı olarak doğum eyleminde gecikme ya da uzama
- Sonuç olarak asetilsalisilik asit gebeliğin son üç ayında kontrendikedir.

*Kafein:* Kafeinin fetüs ve fetüs ölümü üzerine etkileri ile ilgili veriler çelişkili olduğundan gebe kadınların kafein alımını mümkün olduğu kadar sınırlandırmaları önerilmektedir.

*Parasetamol:* Epidemiyolojik çalışmalar normal terapötik şartlar altında parasetamolün gebelikte kullanılabilmesini göstermektedir. Buna rağmen yalnızca bir yarar-risk değerlendirmesi yapıldığında kullanılabilir.

### **Laktasyon dönemi**

Salisilat, parasetamol ve kafein anne sütüne geçer. Anne sütüne geçen kafein yenidoğan tarafından yavaş atıldığından huzursuzluk ve uyku düzensizliğine neden olabilir. Asetilsalisilik nedeniyle yeni doğanda platelet fonksiyonları üzerine advers etki (hafif kanama) potansiyeli olabilir. Asetil salisilik asit kullanımı ile Reye sendromu gelişmesi riski vardır.

PANADOL MİGRESTOP'un emzirme döneminde kullanılması kontrendikedir.

### **Üreme yeteneği (Fertilite)**

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

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

PANADOL MİGRESTOP'un araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Eğer hastalarda sersemlik ya da uyuşukluk gibi istenmeyen etkiler görülürse, araç ve makine kullanma gibi tehlike potansiyeli olan işlerden uzak durmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

PANADOL MİGRESTOP kullanımı ile karşılaşılan advers reaksiyonların çoğu açıkca doza bağımlı olup, bir kişiden diğerine değişiklik göstermektedir. PANADOL MİGRESTOP ile tedavi edilen 4809 kişiyi kapsayan 16 tek doz klinik çalışmada aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

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**

Seyrek: Farenjit

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık, anaflaktik reaksiyonlar

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: İştahta azalma

## **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Sinirlilik

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Seyrek: Anksiyete, öforik ruh hali, gerginlik

Bilinmiyor: Huzursuzluk

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Tremor, parestezi, baş ağrısı

Seyrek: Disgezi, dikkat bozukluğu, amnezi, koordinasyon bozukluğu, hiperestezi, sinüs baş ağrısı

Bilinmiyor: Migren, uykululuk hali

## **Göz hastalıkları**

Seyrek: Göz ağrısı, görüş bozukluğu

## **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

## **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aritmi

Bilinmiyor: Palpitasyon

## **Vasküler hastalıkları**

Seyrek: Al basması (flushing), periferel vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon

## **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: Epitaksi, hipoventilasyon, burun akıntısı

Bilinmiyor: Dispne, astım

## **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Mide bulantısı, karında rahatsızlık

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, diyare, kusma

Seyrek: Geęirme, gaza bağlı şişkinlik, disfaji, oral parestezi, tükürük artışı

Bilinmiyor: Üst karın ağrısı, dispepsi, karın ağrısı, GI hemoraj (üst GI hemoraj, gastrik hemoraj, gastrik ülser hemorajı, duodenal ülser hemorajı, rektal hemoraj dahil), GI ülser (gastrik ülser, duodenal ülser, kalın barsak ülseri, peptik ülser dahil)

## **Hepato-bilier hastalıkları**

Bilinmiyor: Hepatik yetmezlik, karaciğer enzimlerinde artış

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

Bilinmiyor: Eritem, döküntü (rash), anjiyoödem,

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Kas-iskelette sertlik, boyun ağrısı, sırt ağrısı, kas spazmları

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın olmayan: Yorgunluk, gerginlik

Seyrek: Asteni, göğüs rahatsızlığı

Bilinmiyor: Malazi, anormal hissetme

#### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Kalp atış hızı artışı

#### **Pazarlama sonrası gözlemler**

Pazarlama sonrası spontan raporlardan elde edilen advers olaylar >16 yıl periyodundaki bir süre boyunca toplanmıştır. Bu data spontan raporlama sisteminden elde edildiğinden pazarlama sonrasında raporlanan bu advers olayların sıklığı bilinmemektedir.

Tablo: Pazarlama sonrası spontan raporlardan advers olaylar

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Tercih edilen terminoloji</b>
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	Aşırı duyarlılık
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Huzursuzluk
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Migren, uykululuk hali
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Eritem, döküntü (rash), anjiyoödem, multiform eritem
<b>Kardiyak hastalıkları</b>	Palpitasyon
<b>Vasküler hastalıkları</b>	Hipotansiyon
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>	Dispne, astım
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>	Üst karın ağrısı, dispepsi, karın ağrısı, GI hemoraj (üst GI hemoraj, gastrik hemoraj, gastrik ülser hemorajı, duodenal ülser hemorajı, rektal hemoraj dahil), GI ülser (gastrik ülser, duodenal ülser, kalın barsak ülseri, peptik ülser dahil)
<b>Hepato-bilier hastalıkları</b>	Hepatik yetmezlik
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	Malazi, anormal hissetme

Kombinasyon ürününün belirlendiği gibi kullanıldığında, her bir hammaddeye göre advers olayın

www.ilacbilgi.com.tr ve tipinin arttığı ya da spektrumun genişlediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

4-8 gün sonrasında asetil salisilik asit alımı kanama riskinin artmasına neden olabilir. Çok nadir olarak tedavi edilmemiş hipertansiyon ve/veya eş zamanlı antikoagülan tedavisi gören hastalarda şiddetli kanama (ör. intraserebral kanama) raporlanmıştır. Bu vakalar için hayatı tehdit edici olabilir.

#### 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**

##### Asetil salisilik asit:

Semptomlar: Sersemlik, kulak çınlaması, ağır işitme, terleme, bulantı ve kusma, baş ağrısı ve konfüzyon gibi hafif salisilat intoksikasyonu. Bu semptomlar 150-300 mikrogram/ml plazma konsantrasyonlarında görülebilir. Dozun azaltılması ya da tedavinin sonlandırılmasıyla kontrol altına alınabilir.

Daha ciddi intoksikasyon 300 mikrogram/ml'ni üzerinde ortaya çıkabilir. Bu semptomlar, hiperventilasyon, ateş, rahatsızlık, ketoz, respiratuar alkaloz ve metabolik asidozu kapsayan şiddetli doz aşımı semptomlarıdır.

##### Şiddetli doz aşımı tedavisi:

Hasta hemen hastaneye ve zehir kontrol merkezine götürülmelidir.

Hastanın son bir saat içinde 120 mg/kg'dan fazla salisilat almış olma şüphesi varsa, tekrarlayan dozlarda aktif kömür oral olarak verilmelidir. Bu hastalarda salisilat plazma konsantrasyonu ölçülmelidir; ancak zehirlenmenin ciddiyeti için tek başına yeterli değildir. Klinik ve biyokimyasal belirtiler de hesaplanmalıdır.

Plazma konsantrasyonunun 500 mikrogram/ml'yi (5 yaşın altındaki çocuklar için 350 mikrogram/ml) aştığı durumda salisilatın plazmadan uzaklaştırılması için intravenöz sodyum bikarbonat uygulaması etkilidir.

Plazma salisilat konsantrasyonunun 700 mikrogram/ml'nin üzerinde, çocuk ve yaşlılarda daha düşük konsantrasyonlarda, olması durumunda şiddetli metabolik asidoz varsa hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon metotları seçilebilir.

##### Parasetamol:

Semptomlar: Önerilen dozun üzerinde PANADOL MİGRESTOP alınması ağır karaciğer hasarı dahil ciddi sağlık problemlerine neden olabilir.

Akut aşırı dozda parasetamol hepatotoksik etki gösterebilir ve hatta karaciğer nekrozuna neden olabilir. Parasetamolün aşırı dozda alımı, uzun zaman periyodunda alınan kümülatif yüksek

dozlara ulaşılması da analjezik nefropatisine ve geri dönüşümsüz karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Hastalar parasetamol içeren başka ilaçlar kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

Parasetamölü 10 g'dan fazla alan yetişkinlerde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı siroz 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 yarı ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. <sup>14</sup>C-aminopiridinden sonra <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> atılımında azalma bildirilmiştir. Bu, plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarı ömür, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasında daha iyi ilişki kurar. Parasetamole bağılı 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 aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesi ile birlikte renal tübüler nekroz oluşabilir. Akut tübüler nekrozla görülen akut renal yetmezlik ciddi karaciğer hasarı görülmediğinde bile oluşabilir. Kardiyak aritmi ve pankreatit raporlanmıştır. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ek olarak, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının ilk 24 saatte sık görülen erken semptomlarıdır. Abdominal ağrı karaciğer hasarının ilk belirtisi olabilir. Genelde 24-48 saat hatta bazen ilacın alımından 4-6 gün sonra gecikmiş olarak görülebilir. Karaciğer hasarı genelde kullanımdan 72-96 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır. Glikoz metabolizma bozuklukları ve metabolik asidoz görülebilir. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün görülmeyebilir.

Tedavi: Doz aşımı durumunda, hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye 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 konjuge edilmişse metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle hepatotoksisite 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 gerektirebilir.

Kafein:

Anksiyete, gerginlik, rahatsızlık, uykusuzluk, heyecan, kas seğirmesi, konfüzyon, konvülsiyon temel belirtilerdir. Yüksek kafein alımında hiperglisemi de görülebilir. Kardiyak semptomlar taşikardi ve kardiyak aritmileri kapsamaktadır. Semptomlar kafein alımının azaltılması ya da durdurulmasıyla kontrol altına alınır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer analjezikler ve antipiretikler

ATC kodu: N02BA51

Etki mekanizması:

Parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafeinden oluşan kombinasyonda parasetamol hem analjezik hem antipiretik etki sağlarken, asetilsalisilik asit siklooksijenaz (COX) enzimlerini geri dönüşümsüz inhibe ederek araşidonik asitten prostoglandin ve tromboksan sentezini inhibe eder ve buna bağlı olarak analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etki sağlar. Kafein ise asetilsalisilik asit ve parasetamolün antinosiseptif etkilerini artırır.

Dört çift kör, plasebo kontrollü gerilim tipi baş ağrısı çalışmasında ve bir plasebo kontrollü postoperatif diş ağrısı çalışmasında erken etki başlangıcı araştırılmıştır. PANADOL MİGRESTOP için etki başlangıcı gerilim tipi baş ağrısı çalışmasında (133-01-99) 15 dakika gibi kısa bir sürede başlamıştır. Diş ağrısı çalışmasında (HDP-D102), PANADOL MİGRESTOP için herhangi bir iyileşmeye kadar geçen süre 13.8 dakika olup bu değer plasebo için 60 dk'dan daha uzun olmuştur. Beş etki başlangıcı çalışmasında da (133-01-99, HDP-D102, HDP-H100, HDP-H200, HDP-H201), PANADOL MİGRESTOP tedavisi uygulanan deneklerdeki PAR skoru, dozlama sonrası 30. dakikada plasebo uygulanan deneklerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

#### Asetilsalisilik asit

Oral uygulamayı takiben genellikle hızla ve tamamen emilir.

Daha çok gastrointestinal kanal, karaciğer ve kanda hidrolize edilerek salisilata dönüştürülür. Salisilat ise başlıca karaciğerde metabolize edilir.

#### Parasetamol

Emilim: Parasetamol gastrointestinal sistemden kolayca emilir ve plazma pik konsantrasyonlarına uygulamadan 30 dakika ila 2 saat sonra ulaşılır.

Dağılım: Normal terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine bağlanma oranı önemsizdir ancak konsantrasyonlarla birlikte yükselmektedir.

Biyotransformasyon ve eliminasyon: Karaciğerde metabolize edilir ve glukuronid ve sülfat konjugatları olarak büyük ölçüde idrar ile atılır. %5'inden daha düşük bir bölümü değişmemiş ilaç olarak atılır. Eliminasyon yarı ömrü 1-4 saat arasında değişir.

Parasetamolün doz aşımını takiben, karma fonksiyonlu oksidazlar ile karaciğerde çok düşük miktarlarda üretilen ve karaciğer glutatyonu ile konjugasyon yoluyla detoksifiye edilen bir minor hidroksile metabolit birikebilir ve karaciğer hasarına neden olabilir.

### **Kafein**

#### **Emilim:**

Kafein oral uygulamayı takiben tamamen ve hızla emilir. Açlık koşullarında pik plazma konsantrasyonlarına dozdan 5–90 dakika sonra ulaşılır.

#### **Dağılım:**

Kafein tüm vücut sıvılarına dağılır. Kafeinin ortalama plazma proteinlerine bağlanma oranı %35'dir.

#### **Biyotransformasyon:**

Presistemik metabolizmaya dair bir kanıt yoktur. Yetişkinlerde eliminasyon hemen hemen tamamen karaciğerde metabolizasyon yoluyla olur.

#### **Eliminasyon:**

Yetişkinlerde eliminasyon hızında belirgin bireysel farklılıklar oluşur. Plazma eliminasyon yarı ömrü 1,9-12,2 saat arasında değişmekle birlikte ortalama 4,9 saattir.

Kafeinin yaklaşık tamamı oksidasyon, demetilasyon ve asetilasyon ile metabolize olur ve idrar ile atılır. En önemli metabolitleri 1-metilksantin, 7-metilksantin ve 1,7-dimetilksantindir (paraksantin). Minör metabolitler 1 metilürik asit ve 5-asetilamino-6-formilamino-3-metilurasildir (AMFU).

### **Kombinasyon**

PANADOL MİGRESTOP üç etkin maddenin kombinasyonu olduğu için, her birinin miktarı düşüktür. Bu nedenle eliminasyon prosesinin doygunluğu ve buna bağlı artan yarı ömür ve toksisite riski söz konusu değildir. Farmakokinetik özelliklerinde de açıklandığı gibi her üç etkin maddenin emilimi hızlıdır. Herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

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

Asetilsalisilik asit/parasetamol/kafein kombinasyonu ile elde edilen klinik öncesi veriler herhangi bir sinerjistik akut toksisite göstermemiştir.

#### **Asetilsalisilik asit**

Kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde asetilsalisilik asit için oral uygulamadaki akut toksisitesi (DL<sub>50</sub>) 920-4000 mg/kg'dır. Toksikitenin en önemli belirtileri hemoraj ve gastrik ülser olmuştur. Asetilsalisilik asit için elde edilen klinik olmayan veriler çok yüksek dozlar dışında mutajenik olmadığını ve karsinojenik olmadığını göstermektedir. Asetilsalisilik asitin fertilité üzerine etkisi bildirilmemiştir. Maternal toksik dozlarda fetotoksik ve teratojenik potansiyeline dair kanıtlar bulunmaktadır.

#### **Parasetamol**

Parasetamol ile ilgili mevcut klinik olmayan veriler, parasetamolün teratojenik, mutajenik ve karsinojenik olmadığını göstermektedir. Kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde oral uygulamadaki

akut toksisitesi (DL<sub>50</sub>) 760-3900 mg/kg'dır. Toksikitenin en önemli belirtileri karaciğer lezyonlarıdır. Doz aşımı ciddi hepatotoksisiteye yol açabilir.

### Kafein

Kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde oral uygulamadaki akut toksisitesi (DL<sub>50</sub>) 155-2300 mg/kg'dır. Toksikitenin en önemli belirtileri santral sinir sistemi ve kardiyovasküler değişikliklerdir. Klinik olmayan veriler kafeinin mutajenik ve karsinojenik olmadığını göstermektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Hidroksipropilselüloz, mikrokristalin selüloz, stearik asit, hipromelloz, titanyum dioksit (E171), propilen glikol, benzoik asit, karnauba mumu.

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

24 tablet içeren PVC/PCTFE (Aklar)/PVC-Aluminyum folyoda, orijinal kutuda

### **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**

GlaxoSmithKline Tüketici Sağlığı A.Ş.

Levent, Şişli / İSTANBUL

Tel : 0 212 339 44 00

Faks : 0 212 339 45 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/131

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

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2016

Son ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

Bu kısa ürün bilgisi tarihinde onaylanmıştır.