

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAROL PLUS 250 mg/150 mg/50 mg 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:

Erişkinler: bir seferde 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:

Tabletler bol miktarda su ile alınmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

PAROL PLUS bebeklere ve 12 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir.

12-16 yaş arası adolesanlar: Bir seferde 1 tablet

Gerektiğinde 24 saat içinde üç tek doza kadar alınabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalar için özel bir doz uygulaması gerekmemektedir.

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

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

Parasetamol:

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.

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

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün absorpsiyon hızı azalabilir.

Kafein:

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.

Propifenazon:

Propifenazonla ilgili herhangi bir etkileşim bilgisi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

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

PAROL PLUS'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi için çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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.

Parasetamol – Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etki olduğuna dair kanıt

bulunmamıştır. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda doğmamış bebek üzerinde de yan etki olduğuna dair bir bilgiye rastlanmamıştır. Ancak insanlar üzerinde yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Propifenazon- Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik ya da embriyotoksik etki olduğuna dair kanıt bulunmamıştır. Ancak gebeler üzerinde yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

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

Laktasyon dönemi

Kafein plasentayı aşabilir ve anne sütüne geçebilir. PAROL PLUS kullanımı emziren annelere önerilmemektedir. Ancak hekimin ilacın yararının, potansiyel riski haklı göstereceğine inandığı durumlarda kullanılabilir.

Üreme yeteneği / fertilité

Bazı çalışmalarda NSAİ (Nonsteroidal antiinflamatuvar) ilaçların ve kafeinin fertilité üzerinde engelleyici etkisi olduğu rapor edilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PAROL PLUS'ın araç ve makine kullanımını olumsuz etkileme ihtimali düşüktür. 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 duyarlık reaksiyonlarıyla karşılaşmıştır. Nadir

olarak anafilaktoid reaksiyon ve anflaktik şok vakaları bildirilmiştir. Parasetamol ve propifenazon kullanımı ile ilişkili olarak bazı trombositopeni, 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon (%2,9)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranulositoz, trombositopeni, (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Sıklık bilinmiyor: Bronkospazm*, anafilaktik şok, alerji testi pozitif†, immun trombositopeni‡.

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), Karın ağrısı(%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)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yüz ödemi (%4,5)

* 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.

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

Yaygın olmayan: Periferik ödem (%1)

Çok seyrek: Ateş, Asteni

Cerrahi ve Tıbbi Prosedürler

Yaygın olmayan: Post-tonsillektomi kanaması (%0,5)

Yaygın: Post-ekstraksiyon (3.azı dışı) 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 sürelere 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 aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

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

Tedavi:

Hastayı gecikmiş 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 konjugasyon yapılmışsa 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 gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapotik grup: Analjezik- Antipiretik

ATC KOD: N02BE51

Etki Mekanizması

PAROL PLUS, her ikisi de analjezik ve antipiretik özellikleri olan parasetamol ve propifenazon ile düşük dozda kafein içerir. Hayvan deneylerinde 5:3 oranında kombine edilmiş parasetamol ve propifenazonun (PAROL PLUS'da kullanıldığı gibi) akut toksik etkisinin, bu iki bileşimin tek tek verilmesinden daha düşük olduğu görülmüştür. Bu kombinasyonun analjezik etkisi 30 dakika içinde başlar ve birkaç saat (3-4 saat boyunca) devam eder.

Parasetamol: Nonsteroid antiinflamatuvar ajan olarak parasetamolün asıl etkisini, santral etkili prostaglandin sentezinin inhibisyonu sağlayarak yaptığına inanılmaktadır.

Prostaglandin sentezi inhibisyonunun, analjezik ve antipiretik etki sağladığı düşünülmektedir. Propifenazon: Nonsteroid antiinflamatuvar ajan olarak, izomeraz redüktaz enzimine etki ederek

PGE2 ve PGF2-alfa üretimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Analjezik etki santral ya da periferik olabilir. Propifenazonun hipotalamus ısısı regülasyon merkezini etkileyerek ateşi düşüdüğü kanıtlanmıştır.

Kafein: Kafein, prostaglandin sentezinin inhibisyonunda artış olabileceği düşünülen ancak tam olarak açıklanamayan bir mekanizma ile parasetamolün analjezik etkisini artırmaktadır.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Genel özellikler

Parasetamol:

Emilim

İnsanda oral uygulamadan sonra parasetamol hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

En yüksek serum konsantrasyonlarına 30-90 dakika sonra ulaşılır. 250 mg parasetamol içeren bir tablet alındıktan 32±18 dakika (t_{max}) sonra 4,3±1,7 µn/ml (C_{max}) pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Tahmini dağılım hacmi 0,95 L/kg'dır. Kan, plazma ve tükürüğe ulaşan parasetamol konsantrasyonları birbirine yakındır. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyon ise plazma konsantrasyonunun yarısı kadardır. Yağ dokularına düşük konsantrasyonda ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanma yüzdesi düşüktür.

Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamol glukronik asit (%60) ve sülfirik asit (%35) ile karaciğerde konjugasyona uğrar. Genellikle, Hepatik sitokrom P450 enzimleri (CYP2E1 ve CYP3A4) ile metabolize edilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamolün metabolizması yavaşlayabilir.

Eliminasyon:

PAROL PLUS alındığında parasetamolün ortalama eliminasyon yarılanma ömrü $2,3 \pm 0,5$ saattir. Parasetamolün tamamı, primer olarak inaktif glukronid ve sülfat konjugatları şeklinde 24 saat içinde idrarla atılır. Çocuklarda eliminasyon yarılanma ömrü yetişkinlere göre kısadır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamolün atılımı yavaşlayabilir.

Propifenazon:

Emilim:

Oral uygulamayı takiben propifenazon hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

Pik plazma düzeylerine yaklaşık 30 dakika ulaşılır. 250 mg parasetamol, 150 mg propifenazon oranı ile birlikte kombinasyon halinde verildiğinde daha yüksek propifenazon plazma konsantrasyonları elde edilir. Plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%10). Propifenazon plasentayı aşabilir ve anne sütüne geçebilir.

Biyotransformasyon:

Propifenazon temel olarak karaciğerde metabolize olur. Ana metabolit idrarla atılan -(%80) N-desmetilpropifenazondur. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde propifenazonun metabolizması yavaşlayabilir.

Kafein:

Emilim:

Kafein oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusal/ Doğrusal olmayan durum:

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamol ve propifenazonun metabolizması ve

atılımı yavaşlayabilir.

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 50 mg/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

12 hafta süreyle 80 sıçana, günlük maksimum terapötik dozun 10 ila 20 katı uygulanmıştır. Terapötik dozun 10 katı uygulandığında toksik herhangi bir yan etki görülmemişdir. 20 katı uygulandığında erkek kobaylarda az miktarda kilo kaybı ve tüm kobaylarda ölüm görülmemişdir 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 karsinogenez için 50 sıçan üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, hedef organ toksisitesi ya da tümör potansiyeli görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon (K-30)
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 niteliđi 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 Yönetmeliđi” 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