

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRİPİN kaşe

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Parasetamol 500 mg

Kafein 30 mg

#### Yardımcı madde:

Yardımcı madde için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kaşe

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Hafif ve orta şiddetli ağrılar ile ağrının ateşe eşlik ettiği durumların semptomatik tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde ve 12 yaş üzeri çocuklarda; günde 3-4 kez 1-2 kaşe alınır.

Günde 8 kaşeyi aşmamalıdır.

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

##### Uygulama şekli:

GRİPİN'i almadan önce 1-2 sn suya daldırın, dilinizin üzerine koyun, bir bardak su ile yutun.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (Bkz: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır (Bkz: Kontrendikasyonlar).

##### Pediyatrik popülasyon:

Bir doktorun önerisiyle olmadıkça 12 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir.

##### Geriatrik popülasyon:

Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur, fakat zayıf, hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlam sıklığı azaltılmalıdır. Ancak GRİPİN içerdiği kafein nedeniyle yaşlılarda hekim önerisi ile kullanılmalıdır.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

- Parasetamol, kafein ya da diğler bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliğı
- Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı ya da kardiyak aritmi
- Disulfiram ile kronik alkolizm tedavisi,
- Antidepresan (lityum karbonat dahil), anksiyolitik (klozapin dahil) ve sedatif ilaç kullanımı ya da anksiyete bozukluğı
- Efedrin kullanımı
- Teofilin kullanımı

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Parasetamölü 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 ölümlle sonuçlanabilen Stevens Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğı olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliğı (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir.

Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

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

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliğı (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamölü dikkatli kullanmalıdırlar.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.

Terapötik dozlarda parasetamol ile oksidatif stresi artıran ve hepatik glutasyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

Genelde, özellikle diğler analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliğı riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.

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

- Gilbert Sendromu (glukuronil transferaz eksikliğine bağlı düzensiz selim ikter)
- Hematopoitik disfonksiyon

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

Parasetamolun 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.

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

Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol içeren diğer ilaçların GRİPİN ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

3-5 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması önerilir.

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

Parasetamol :

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.

Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha geç ortaya çıkmasına neden olabilir.

Metoklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.

Bazı hipnotikler ve epileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, v.b.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla eşzamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla bu ilacın toksisite riskini artırabilir.

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamini bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, “uluslararası normalleştirilmiş oran” (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı, oral antikoagulan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.

Varfarin ve diğer kumarinlerin antikoagulan etkisi uzun süreli parasetamol kullanımında artarak kanama riskine yol açabilir; kısa süreli kullanımda belirgin etki beklenmez.

5-hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim ile parasetamolün analjezik etkisini tamamen baskılayabilir.

Parasetamol ve azidotimidin (AZT-zidovudin) eşzamanlı kullanılması nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır.

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

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Kafein :

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 doğal olarak çay, kahve, çikolata ve bazı gazlı içeceklerde bulunur ve önerilen günlük dozun (520 mg/gün; 8 tablet) üzerine çıkılması olasıdır. Bu nedenle önerilen dozun aşılması için diyet ve diğer ilaçlardan alınan kafein miktarı dikkate alınmalıdır. Yüksek doz kafein insomni, huzursuzluk, anksiyete, irritabilite, baş ağrısı, gastrointestinal yakınmalar ve palpasyon gibi kafein ile ilişkili istenmeyen etki riskini artırır.

Kafein gibi ksantin türevleri miyokard görüntülemesinde kullanılan adenozin ve dipiridamol gibi maddelerin vazodilatör etkilerini zayıflatabilir. Bu nedenle miyokard görüntüleme çalışmasından 24 saat önce kafein kullanılmamalıdır.

Bir merkezi sinir sistemi (MSS) uyarıcısı olan kafein, sedatif ve trankilizan ilaçlara karşı antagonistik etkiye sahiptir.

Kafein fenilpropanolaminin taşikardik etkisini artırabilir.

Kafeinin klozapin metabolizmasına karşı yarışmalı inhibasyon etkisi vardır. Bu nedenle klozapin ve kafein eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Kafein kan basıncını artırabilir ve atenolol, metoprolol, oksprenolol ve propranolol gibi beta

blokörlerin hipotansif etkisini azaltabilir. Bu ilaç beta blokörlerle eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Eşzamanlı lityum karbonat ve kafein kullanımı serum lityum düzeyinde hafif-orta derecede artışa yol açabilir. Eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

Monoamin oksidaz inhibitörleri kafeinin uyarıcı etkisini artırabilir.

Metoksalen kafein klerensini azaltır ve kafeinin etkisini artırabilir.

Fenitoin kafein klerensini iki katına çıkarırken kafein fenitoin metabolizmasını etkilemez.

Pipemidik asit klerensini azaltarak, kafeinin etkisini artırır.

Levotiroksin de kafein gibi kan basıncını artırabilir, bu nedenle eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Efedrin ve kafein etkileşerek kardiyovasküler etkiye yol açabilir. Bu nedenle eşzamanlı kullanılmamalıdır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Parasetamol ve kafeinin eşzamanlı kullanımı, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime neden olmaktadır. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Parasetamolün terapötik kullanımı hakkında yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, bu ilacın gebelik veya fetal/neonatal gelişme üzerinde olası istenmeyen etkileri konusunda önemli bir endişeye yol açmamaktadır. Gebelikte doz aşımı konusunda toplanan prospektif veriler de malformasyon riskinde bir artış göstermemiştir.

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.

Yine de gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Kafeinin spontan düşük riskini artırma olasılığı nedeniyle gebelerde kullanılması önerilmez.

GRİPİN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Süt vermekte olan kadınlarda yarar-zarar riski değerlendirilerek kullanılmalıdır. Parasetamolün insan sütüne geçtiği miktar klinik olarak önemsizdir. Ancak Gripin'in içerdiği kafein anne sütüne geçtiğinden, bebekte huzursuzluk, uykusuzluk vb. riskler

oluşturabilmesi nedeniyle doktor önerisi olmadan emziren anneler tarafından kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerindeki etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

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

Araç ve makine kullanımı ile ilgili herhangi bir etki bildirilmemiştir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın  $\geq 1/10$

Yaygın  $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$

Yaygın olmayan  $\geq 1/1.000$  ve  $< 1/100$

Seyrek  $\geq 1/10.000$  ve  $< 1/1.000$

Çok seyrek  $\leq 1/10.000$ .

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

GRİPİN'e bağlı yan etkiler genellikle seyrek olarak görülür ve ilacın kesilmesi ile kaybolur. 10 gram üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

Kafeinin günlük 520 mg'a kadar kullanımında sağlıklı kişilerde herhangi bir istenmeyen etki tespit edilmez. Ancak kafeine hassas veya kafein kullanmayan kişilerde yüksek dozlarda kullanımı bazı istenmeyen etkilere yol açabilir. Bunlar: tremor, insomnia, irritabilie, sinirlilik, anksiyete, baş ağrısı, kulak çınlaması, aritmi ve taşikardi, diürez, gastrointestinal rahatsızlıklar ve hızlı solunumdur.

Bu istenmeyen etkilerin görüldüğü kişiler GRİPİN veya kafein içerikli diğer ilaçların kullanımını durdurmalarıdır.

Kafeinin düzenli kullanımı sonrası kullanımına ara verilmesi, 1 hafta sürecek bazı semptomların tekrar ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bunlar: baş ağrısı, yorgunluk ve dikkatte azalmadır.

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

Seyrek: Trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri

Bu yan etkiler parasetamol ile neden-sonuç ilişkisi içinde değildir.

Çok seyrek: Agranülositoz

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, erupsiyon, ürtiker

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens-Johnson sendromu

Bilinmiyor: Anafilaksi, bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi

Bilinmiyor: Santral sinir sistemi stimülasyonu, insomnia, tremor, ensefalopati

### **Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: Taşikardi, palpitasyon

### **Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk

### **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).

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: uzun süreli uygulamada papiler nekroz

Şüpheli advers reaksiyonlarının 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](http://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**

Yetişkinlerde 10 gram üzerinde 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 seyrekdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. <sup>14</sup>C-aminopirinden sonra <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> atılımında azalma bildirilmiştir. Bu plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir. Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut panreatit 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 sık görülen erken semptomlarıdır. 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 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 sonrasında 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**

ATC kodu: N02BE51

Farmakoterapötik grup: Analjezikler

Etki mekanizması:

Parasetamol, ağrı giderici ve ateş düşürücü bir ilaçtır. Ağrı giderici etkisini ağrı eşiğini yükselterek, ateş düşürücü etkisini ise merkezi sinir sistemindeki termo-regülasyon merkezini etkileyerek gösterir. Kafein metilksantin türevi bir ilaçtır. Bazı başağrısı tiplerinde beyin damarlarının genişlemesinin rol oynadığı ve kafeinin bu damarların daralmasını sağlayarak parasetamolün ağrı kesici etkisine katkı sağladığı düşünülmektedir.

### **5.2 Farmakokinetik özellikler**

#### Parasetamol

#### Emilim:

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince bağırsaklardan pasif difüzyon ile olur. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonu formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında meydana gelir. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımda tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımının uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanım 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yaklaşık %90'a yükselir.

#### Dağılım :

En yüksek serum konsantrasyonlarına 30-90 dakika sonra ulaşılır. 250 mg parasetamol içeren bir tablet alındıktan 32±18 dakika (t<sub>max</sub>) sonra 4.3±1.7 µmol/ml (C<sub>max</sub>) pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0.95 l/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz.

Çocuklardaki dağılım kinetiği (V<sub>d</sub>/F) erişkinlerdekine benzerdir.



### Biyotransformasyon:

Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

### Eliminasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1.5-2.5 saat arasındadır. Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klerensi yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır. Parasetamolün renal klerensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır.

### Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:

Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri deposu tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da, karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler.

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

### 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 Cmax'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**

Renal yetmezlikte farmakokinetik: 2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat

konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşimin kısıtlı rejenerasyonu ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

**Hepatik yetmezlikte farmakokinetik:** Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık %75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutatyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalığında önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

**Yaşlılarda farmakokinetik:** Genç ve yaşlı sağlıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klerensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşündüren kanıtlar vardır.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

#### **Akut Toksikite:**

Parasetamol yetişkin sıçanlara ve kobaylara oral yoldan verildikten sonra hafif toksik olduğu saptanmıştır. Farelerde ve yenidoğan sıçanlarda önemli oranda daha fazla toksik olmasının sebebi ise, muhtemelen, farelerde maddenin farklı bir metabolizmasının bulunması ve yenidoğan sıçanlarda hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olmasıdır.

Köpeklerde ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bu nedenle bu hayvan cinslerinde oral LD<sub>50</sub> saptanamamıştır.

#### **Kronik Toksikite:**

Toksik dozların verilmesi ardından deney hayvanlarında yavaş kilo artışı, diürez, asidüri ve dehidratasyon ile enfeksiyonlara karşı duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza irritasyonu gözlenmiştir.

#### **Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:**

Sıçanlarda, hepatotoksik doz düzeyinde potansiyel bir genotoksisite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak açıklanmıştır. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir.

Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine ilişkin herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur. Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanamamıştır.

#### **Üreme Toksikitesi:**

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Karamelli nişasta.

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

60 ay.

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

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

Lamine alüminyum folyo ve karton kutu içinde tek kaşe içerir.

### **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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Gripin İlaç A.ř.

Büyükdere Cad. No: 126

Özsezen İř Merkezi, C Blok Kat: 11

Esentepe/şişli/ İSTANBUL

Telefon: 0212-356 19 99

Faks : 0212-356 20 03

## **8. RUHSAT NUMARASI**

236/19

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

İlk ruhsat tarihi: 31/10/2011

Son yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

25.07.2014