

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ERGAFEİN® 150/60/0.25 mg Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Ergotamin tartarat	0.25 mg
Parasetamol	150 mg
Kafein	60 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (sığır kaynaklı)	50.00 mg
Şeker (sükroz)	76.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet

Yeşil, yuvarlak, bikonveks kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 - Terapötik endikasyonlar

ERGAFEİN kaplı tablet, migren, migren çeşitleri veya histaminik sefalji tipi vasküler baş ağrısını önlemek veya kesmek için kullanılır.

4.2 - Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Nöbetleri önleyici tedavi: Migren ataklarında, ağrı nöbetinin ilk işareti alındığında 1 veya 2 kaplı tablet genellikle ağrıyı önleyebilir. Gerekirse 30 veya 60 dakika sonra bu doz tekrarlanabilir.

Migren nöbeti tedavisi: Kriz başlamış ise 2 kaplı tablet birden alınmalıdır. Gerektiğinde her yarım saatte bir olmak üzere 4-6 kaplı tablete kadar çıkılabilir.

Takip eden nöbetlerin tedavisi: İlk nöbet sırasında krizi kesen miktarın bir defada alınması önerilmektedir.

Diğer endikasyonlarda: Günde 3 defa 1'er veya 2'şer kaplı tablet alınır.

ERGAFEİN günlük kronik olarak kullanılmamalıdır.

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

Uygulama şekli:

Oral yolla uygulanmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

ERGAFEİN'in böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanılması kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda farklı bir dozaj gerektiğine dair kanıt bulunmamasının yanında koroner kalp hastalığı, renal bozukluk, hepatik bozukluk ve şiddetli hipertansiyon gibi bu ilacın kontrendike olduğu durumlar yaşlılarda yaygın olarak görülmektedir. Bu nedenle yaşlılara bu ilaç reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur, fakat zayıf, hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlam sıklığı azaltılmalıdır. Ancak ERGAFEİN içerdiği kafein nedeniyle yaşlılarda hekim önerisi ile kullanılmalıdır.

4.3 - Kontrendikasyonlar

ERGAFEİN kaplı tablet aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Ergotamin, parasetamol, kafein veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Periferik dolaşım bozukluğu, obliteratif vasküler hastalık, koroner kalp hastalığı, yeterince kontrol altında olmayan hipertansiyon, septik durumlar veya şok
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliği
- Gebelik ve laktasyon
- Makrolid antibiyotikler, HIV-proteaz veya revers transkriptaz inhibitörleri, azol sınıfı antifungal ilaçlar gibi potent CYP3A4 inhibitörleri (ör. ritonavir, nelfinavir, indinavir, eritromisin, klaritromisin, troleandomisin, ketokonazol, itrakonazol) ile eş zamanlı tedavi
- Ergo alkaloidleri, sumatriptan ve diğer 5HT1-reseptör agonistleri dahil olmak üzere diğer vazokonstriktif ajanlar ile eş zamanlı tedavi
- Temporal arterit
- Baziler migren veya hemiplejik migren
- Antidepresan (lityum karbonat dahil), anksiyolitik (klozapin dahil) ve sedatif ilaç kullanımı ya da anksiyete bozukluğu
- Glokom
- Uzun süreli alkol kullanımı veya alkol bağımlılığı durumlarında
- Dilsulfiram ile kronik alkolizm tedavisi
- Efedrin kullanımı
- Teofilin kullanımı
- Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı ya da kardiyak aritmi

4.4 - Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Vasospazma yol açabileceğinden, ERGAFEİN'in devamlı olarak her gün veya önerilenden daha yüksek dozlarda kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Ergotizm riski nedeniyle migren profilaksisi için kullanılmamalıdır.

Ergotizm, periferik vasküler iskemi belirti ve semptomlarına neden olan yoğun arteriyel vazokonstriksiyon ile belirgindir. Ergotamin vasküler düz kas üzerine direk etki ile vazokonstriksiyonu indüklemektedir. Ergo türevleri ile kronik intoksikasyonda intermittan kladikasyon, kas ağrıları, hissizlik, parmaklarda soğukluk ve soluklaşma ortaya çıkabilmektedir. Eğer bu durum tedavi edilmeden ilerlerse gangren ile sonuçlanabilir.

Vazokonstriktör özellikleri nedeniyle ergotamin, bilinen koroner kalp hastalığı hikayesi olmayan hastalarda bile miyokard iskemisi veya seyrek vakalarda infarktüse sebep olabilir.

Ergotamin tedavisi ile ilişkili ergotizm vakalarının çoğu belirgin aşırı doz ile ortaya çıkarken bazı vakalar açık hipersensitivite ile ilişkilidir. Önerilen sınırlar dahilinde veya kısa süre boyunca ilaç kullanan hastalar arasında da birkaç ergotizm raporu bildirilmiştir. Uzun süreli ve ara verilmemiş tedavi süresince ilaç tarafından indüklenen baş ağrıları rapor edilmiştir. Seyrek olarak, ilacı özellikle uzun süre boyunca uygun olmayan şekilde kullanan hastalar, ilacın bırakılmasından sonra rebound baş ağrısından oluşan kesilme semptomları gösterebilir.

Ergotamin tartarat ve kafein tedavisi alan bazı hastalarda ilaç suistimali ve psikolojik bağımlılık olduğu rapor edilmiştir. Vasküler baş ağrılarının kronik özelliğinden dolayı hastalara, ergotizmi önlemek için uzun dönem kullanımda önerilen dozları aşmamalarının söylenmesi zorunludur.

ERGAFEİN ile tedavi edilmekte olan hastalar izin verilen maksimum dozlar ve doz aşımının ilk semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Bu semptomlar, el ve ayak parmaklarında hipoestezi, parestezi (ör. hissizlik, karıncalanma), migren ile ilişkili olmayan bulantı ve kusma ve miyokard iskemisi semptomlarıdır (ör. prekordiyal ağrı). Eğer el ve ayak parmaklarında karıncalanma gibi semptomlar ortaya çıkarsa ilaç derhal bırakılmalı ve bir doktora danışılmalıdır.

Ergotamin içeren ilaçlar, yapılan önerilerin aksine yıllarca fazla miktarda kullanılırsa özellikle plevra ve retroperitoneumda olmak üzere fibrotik değişikliklere neden olabilir. Ayrıca ergotamin tartarat ve kafeinin uzun dönem sürekli kullanımı ile seyrek olarak aortik, mitral, triküspit ve/veya pulmoner kapaklarda fibrotik kalınlaşma raporları olmuştur. Ergotamin tartarat günlük kronik olarak kullanılmamalıdır.

Astım veya kronik solunum yolları enfeksiyonlarından (özellikle saman nezlesi benzeri semptomlarla ilişkili) şikayetçi olan hastalar ve analjezik ve antienflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalar (analjeziklerin neden olduğu astım nöbeti) ERGAFEİN kullanmadan önce doktora danışmalıdırlar.

Hipertiroidizm, sepsis ve anemi hallerinde dikkatli kullanılmalıdır.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu 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 yetmezliği (kreatinin klerensi <10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

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

Bir yıl boyunca günlük terapötik parasetamol dozları alan bir hastada hepatik nekroz ve daha kısa süreli aşırı doz kullanan bir hastada karaciğer hasarı bildirilmiştir.

12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir ve protrombin zamanı uzayabilir. Ancak klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.

Hepatotoksitite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında ALT düzeyi yükselebilir.

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

Sepsis gibi glutatyon eksikliği olan hastalarda, parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini artırabilir.

Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini artırabilir.

Metabolik asidoz belirtileri şunlardır:

- Derin, hızlı ve zorlanarak nefes alıp vermek
- Mide bulantısı ve kusma
- İştahsızlık

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

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

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.

Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı alkol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir.

Parasetamol içeren diğer ilaçların ERGAFEİN ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir

daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

İçeriğinde bulunan laktozdan dolayı nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ERGAFEİN sükröz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 –Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ergotamin:

Ergotaminin, makrolid antibiyotikler veya proteaz inhibitörleri gibi potent CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici periferik iskemi ile ilişkilendirilmiştir. CYP3A4 enzim inhibitörleri ergotaminin serum seviyelerini değiştirdiğinden, serebral iskemi ve/veya ekstremitelerde iskemiye yol açan vazospazm riskini artırır. Ciddi vazospastik advers etkilerin artış riskinden dolayı, bu tip ilaçların ergotamin ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Ergotamin ile birlikte kullanıldıklarında ciddi toksik yan etkiler yaratabilme potansiyeli olan daha az etkili CYP3A4 inhibitörleri de vardır. Daha az etkili CYP3A4 inhibitörlerine şunlar örnek verilebilir: Sakinavir, nefazodon, flukonazol, fluoksetin, greyfurt suyu, fluvoksamin, zileuton, metronidazol ve klotrimazol. Bu liste kapsamlı değildir ve doktor, ergotamin ile birlikte kullanılması düşünülen diğer ajanların CYP3A4 üzerine etkilerini değerlendirmelidir.

ERGAFEİN diğer vazokonstriktörlerle birlikte kullanılmamalıdır. Sempatomimetiklerle (vasopressörlerle) birlikte kullanımı kan basıncında önemli artışlara neden olabilir. Beta blokörler epinefrinin vazodilator edici özelliğini bloke ederek ergotaminin vazokonstriktif etkisini potansiyalize edebilir. Nikotin bazı hastalarda vazokonstriksiyona katkıda bulunarak ergo tedavisine daha büyük bir iskemik cevaba zemin oluşturabilir.

Makrolid antibiyotikler (eritromisin, triasetiloleandomisin v.b.) ile birlikte kullanımı ergotamin kan seviyelerini artırabilir ve terapötik ergotamin dozları ile dahi vazospastik reaksiyonlar görülebilir.

Sigara ile birlikte alınan nikotin veya nikotin bantları veya nikotin sakızları ile etkileşime girebilmektedir.

ERGAFEİN greyfurt suyu ile birlikte alındığında ilaca bağlı yan etkilerde artma riski vardır.

Ergotamin aditif vazospastik reaksiyon riski nedeniyle sumatriptan, almotriptan, naratriptan rizatriptan, zolmitriptan, eletriptan ve frovatriptan ile aynı anda kullanılmamalıdır. Bu maddeleri ihtiva eden bir ilaç ile ergotamin kullanımı arasında en az 24 saatlik ara bırakılmalıdır.

Ergotizm (vazokonstriksiyon ve dokularda iskemi, konvulsiyonlar, diğer santral sinir sistemi ve gastrointestinal etkiler) riskini artıran ve ergotamin ile birlikte kullanımından kaçınılması gereken diğer ilaçlar şunlardır:

Antibakteriyeller: Telitromisin, kuinupristin / dalfopristin, tetrasiklinler

Antifungaller: İmidazoller (ör. ketokonazol, mikonazol), triazoller (itrakonazol, posakonazol, vorikonazol)

Antiviraller: Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, atazanavir, efavirenz

Anestezikler: Halotan gebelik olan uterusu ergometrinin etkisini azaltmaktadır.

Antidepresanlar: Reboksetin ile birlikte kullanımda ergo ile ilişkili hipertansiyonda artma olasılığı bulunmaktadır.

Parasetamol:

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 antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) 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.

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.

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

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, iritabilite, baş ağrısı, gastrointestinal yakınmalar ve palpasyon gibi kafein ile ilişkili istenmeyen etki riskini artırır.

Kafein gibi ksantin türevleri miyokard görüntülemesinde kullanılan adenosin 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 tranklizan ilaçlara karşı antagonistik etkiye sahiptir.

Kafein fenilpropanolaminin taşikardik etkisini artırabilir.

Kafeinin klozapin metabolizmasına karşı yarışmalı inhibisyon 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.

Simetidin, florokinolon grubu antibiyotikler, oral kontraseptifler ve verapamil kafeinin klerensini %30-50 oranında azaltmaktadır. Bu nedenle kafeinin kan seviyelerinin artmasına yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 –Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Oral kontraseptifler kafeinin klerensini %30-50 oranında azaltmaktadır.

Gebelik dönemi

ERGAFEİN, plasenta ve göbek bağı üzerine vazokonstriktör ve oksitosik özelliklerinden dolayı gebelere önerilmez. Oksitosik etki özellikle üçüncü trimesterde maksimumdur.

ERGAFEİN gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır. ERGAFEİN gebelik döneminde kontrendikedir (Bölüm 4.3 – Kontrendikasyonlar'a bakınız).

Laktasyon dönemi

ERGAFEİN 'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde ergotamin anne sütü alan çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde anne sütüne geçmektedir. Bebeklerde kusma, ishal, zayıf nabız ve stabil olmayan kan basıncı gibi ergotizm belirtilerine yol açabilir. Bu nedenle ERGAFEİN laktasyon döneminde kontrendikedir (Bölüm 4.3 – Kontrendikasyonlar'a bakınız).

Üreme yeteneği / Fertilite

Bazı çalışmalarda nonsteroidal antiinflamatuar ve ilaçların ve kafeinin fertilite üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

Parasetamolün oral kullanımı hakkında yapılan üreme çalışmalarından derlenen verilerde herhangi bir malformasyon veya fenotoksisite bulgusu saptanmamıştır.

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

ERGAFEİN ile sersemlik ve anksiyete belirtileri (titreme, terleme vb.) bildirilmiştir. Bu şekilde belirtiler gösteren hastaların araç ve makine kullanmaması veya bu reaksiyonların kendileri ya da başkaları için risk oluşturacağı aktivitelerden kaçınması gerekmektedir.

ERGAFEİN bazı kişilerde uyuklama yapabilir. Bu nedenle ve keza ilacın endike olduğu durumun (migren) özelliği nedeniyle ERGAFEİN kullanan kişilerin otomobil veya başka yoğun dikkat gerektiren makineleri kullanmaları önerilmez.

4.8 - İstenmeyen etkiler

ERGAFEİN'in kafein bileşeni istenmeyen stimulan etkilere yol açabilir.

Tüm yan etkiler arasında en yaygın görüleni bulantı ve kusmadır. Ergotamin dozuna bağlı olarak vazokonstriksiyon belirti ve semptomları ortaya çıkabilir.

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, iritabilite, sinirlilik, anksiyete, baş ağrısı, kulak çınlaması, aritmi ve taşikardi, diürez, gastrointestinal rahatsızlıklar ve hızlı solunumdur.

Bu istenmeyen etkilerin görüldüğü kişiler ERGAFEİN 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.

Aşağıdaki tabloda görülme sıklıklarına göre istenmeyen etkiler yer almaktadır. Sıklıklar şöyledir: 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 ($\geq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Çok miktarda alındığında anemi, methemoglobinemi, uzun süreli kullanımda hemolitik anemiye bağlı trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri

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

Çok seyrek: Agranulositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları¹, alerjik reaksiyonlar, erüpsiyon, ürtiker

Çok seyrek: Lyell sendromu, Steven Johnson sendromu

Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immun trombositopeni, anafilaksi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi

Yaygın olmayan: Hipoestezi (ör. hissizlik)

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Siyanoz

Seyrek: Bradikardi, taşikardi

Çok seyrek: Miyokard iskemisi, miyokard infarktüsü

Bilinmiyor: Palpitasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Periferik vazokonstriksiyon

Seyrek: Kan basıncında yükselme

Çok seyrek: Gangren

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediasten hastalıkları

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Dispne, analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı ve kusma (migren ile ilişkili olmayan), karın ağrısı, dispepsi, flutans, konstipasyon

Yaygın olmayan: Diyare, gastrointestinal kanama

Hepatobiliyer hastalıkları

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)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Ekstremitelerde ağrı

Seyrek : Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir. Uygun süreli uygulamada papiler nekroz bildirilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ekstremitelerde güçsüzlük

Araştırmalar

Seyrek: Nabız yokluğu

Yaralanma ve zehirlenme

Seyrek: Ergotizm²

- 1 Cilt döküntüleri, yüzde ödem, ürtiker ve dispne gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları.
- 2 Ergotizm, periferik vasküler iskemi belirti ve semptomlarına neden olan yoğun arteriyel vazokonstriksiyon şeklinde tanımlanmaktadır.

Seyrek görülen intestinal iskemi vakaları, ergotamin içeren preparatların kronik kullanımı ve aşırı kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Seyrek olarak, kronik aşırı doz veya ürünün çabuk bırakılması ile baş ağrısı provake olabilir.

Ergotamin içeren ürünlerin uzun süre aşırı kullanımı, özellikle plevra ve retroperitoneumda olmak üzere fibrotik değişimler ile sonuçlanabilmektedir. Seyrek olarak kardiyak kapaklarda fibröz vakaları da bildirilmiştir.

İlacın indüklediği baş ağrılarının ortaya çıkma durumu uzun süreli ve aralıksız tedavi sonucu rapor edilmiştir. (Bkz: Bölüm 4.4)

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:08003140008; Faks:03122183599).

4.9 - Doz aşımı ve tedavisi

Ergotamin ve kafein:

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda veya oklusif periferik damar hastalığı olan kişilerde terapötik dozlarda dahi akut veya kronik doz aşımı belirtileri görülebilir. Bunun dışında bu belirtiler ancak yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımlarda görülebilir. Doz aşımı belirtileri olarak bulantı, kusma, ishal, aşırı susama, üşüme hissi, deride yanma veya kaşınma, sersemlik, periferik nabzın yavaşlaması veya alınamaması nedeniyle ekstremitelerde, hissizlik, karıncalanma, ağrı ve siyanoz, hızlı nabız, hipertansiyon veya hipotansiyon, taşikardi, solunum depresyonu, stupor, koma, konfüzyon, konvülsiyonlar, şok ve bilinç kaybı bildirilmiştir. Periferik vazokonstriksiyon belirtileri veya kardiyovasküler bozukluklar daha çok kronik ergotamin zehirlenmesinde görülmüştür.

Çok duyarlı kişilerde veya terapötik dozun aşılması ve uzun süreli kullanımı halinde kronik doz aşımı (ergotizm) gelişebilmektedir. Ekstremitelerde uyuşma, üşüme, yanma, renkte solgunluk veya morarma ve adale ağrısı başlayabilir. Bu bölgelerde nabız alınamayabilir. Giderek parmaklarda gangren gelişebilir. Anjinal ağrı, taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon veya hipertansiyon bildirilmiştir.

Tedavi:

Doz aşımı durumlarında semptomatik tedavi uygulanır. Kusturma veya gastrik lavaj ile mide boşaltılmalıdır. Yeterli pulmoner ventilasyonun sürdürülmesi, hipotansiyonun ve konvülsiyonların kontrolü önemlidir. Periferik vazospazm durumunda sıcak değil fakat ılık tatbik ve iskemik uzuvların korunması gerekir. Vazodilatörlerin kullanımı yararlı olabilir ancak hipotansiyon mevcudiyeti halinde dikkatli olunmalıdır. Şiddetli vazospastik reaksiyon durumunda İ.V. nitroprusit, fentolamin veya dihidralazin gibi periferik vazodilatörlerin uygulanması önerilmektedir. Koroner konstriksiyon durumunda nitrogliserin gibi uygun bir tedavi yapılmalıdır.

Parasetamol doz aşımı: 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 yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. ¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴C₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasında daha iyi ilişki kurar. 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 toksisitesi ile birlikte 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

komplasyonudur. Hepatik enzimler ykselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün görülmeyebilir.

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 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 gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 - Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Migrene karşı kullanılan ilaçlar

ATC kodu: N02CA52

ERGAFEİN Kaplı tablet, migren ve vasküler baş ağrıları gibi tekrarlayan baş ağrılarında kullanılır.

Bir alfa adrenerjik blokörü olan ergotamin tartaratın periferik ve kranial kan damar kasları üzerinde doğrudan stimüle edici bir etkisi vardır ve merkezi vazomotor merkezlerde depresyon meydana getirir. Hidrojene ergotamine göre adrenerjik bloker etkisi belirgin derecede daha az fakat vazokonstriktif etkisi daha fazladır. Ayrıca, serotonin antagonize etme özelliklerine de sahiptir.

Migrendeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte ergotamin tartarat, migren ve vazomotor baş ağrılarında görülen vasküler tonus bozukluğunu düzeltmekte ve vazokonstriksiyona neden olarak dış karotid arter dallarında meydana gelen ağrılı dilatasyon / pulsasyonu elimine etmektedir.

Kafein ise formüle hem kranial vazokonstriktör etki ile ergotamin dozunu artırmadan daha fazla vazokonstriksiyon sağlamak, hem de parasetamolün analjezik etkisini güçlendirmek amacıyla konmuştur.

Güçlü bir analjezik olan parasetamol ise ağrı giderici etkisini ağrı eşliğini yükselterek gösterir.

5.2 - Farmakokinetik özellikler

Ergotamin

Genel özellikler

Ergotaminin farmakokinetiği bireyler arasında önemli varyasyonlar gösterir.

Emilim:

Gastrointestinal kanaldan emilim zayıftır ve migren atakları sırasında gastrik staz nedeniyle de emilim oranı etkilenebilir. Karaciğerde yüksek oranda ilk geçiş etkisine sahiptir. Son yıllarda gastrik stazı gidermek ve ergotaminin absorpsiyonunu artırmak amacıyla hastaya ergotamin ile birlikte metoklopramid verilmesi önerilmektedir.

Dağılım:

Ergotaminin doruk plazma düzeylerinde, oral dozun alınmasından yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır. Ergotaminin proteinlere bağlanma oranı yaklaşık % 98'dir.

Biyotransformasyon:

Ergotamin, karaciğerde geniş kapsamlı olarak metabolize edilir. Değişmemiş ergotaminin mutlak biyoyararlanımı oral dozlarda yaklaşık %2 kadardır. Ergotaminin terapötik etkilerinin kısmen, aktif metabolitlerine bağlı olduğu öne sürülmüştür.

Metabolizmada rol oynayan majör enzim CYP3A4'tür (Bölüm 4.5 - Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri'ne bakınız).

Eliminasyon:

Ergotamin metabolitlerinin çoğu safra ile atılmaktadır. Ergotaminin plazma yarılanma ömrü 2-3 saattir fakat vazokonstriktif etkisi 24 saat veya daha fazla devam etmektedir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

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 dolaşımında 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 (tmaks) sonra 4.3±1.7 µm/ml (Cmaks) 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 (Vd/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 glutasyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutasyon 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, glutasyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutasyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donorleri 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 Cmaks'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-asietilamin-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 bileşiğin 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 güvenlilik 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.

Köpeklere ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bu nedenle bu hayvan cinslerinde oral LD50 değeri saptanamamıştır.

Kronik Toksikite:

Toksik dozların verilmesinin 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 genotoksikite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksikite/miyelotoksikitenin 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 saptanmamıştır.

Üreme Toksisitesi:

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

Her bir çekirdek tablette:

Laktoz
Kalsiyum sekonder fosfat
Mısır nişastası
Jelatin (sığır kaynaklı)
Talk
Magnezyum stearat

Şeker kaplama tabakasında:

Arap zıncı
Şeker (sükroz)
Talk
Titandioksit
Green supra 78614
Ewax

6.2 – Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 – Raf ömrü

60 ay

6.4 –Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır.

6.5 - Ambalajın niteliği ve içeriği

20 kaplı 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 yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Ticaret A.Ş.

Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4

Maslak Office Building Kat: 7-8

34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul

Tel.: (212) 467 11 11

Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

132/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.08.1983

Ruhsat yenileme tarihi: 24.12.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ