

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GERALGİNE® Plus 300 mg/30 mg tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir tablet 300 mg parasetamol ve 30 mg kodein fosfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sunset yellow (E110) 0,048 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Açık pembe renkli, bir yüzü çentikli tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hafif ve orta şiddetteki ağrıların giderilmesinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde:

Semptomları kontrol etmek için en düşük etkili doz gereken en kısa tedavi süresinde kullanılarak istenmeyen etkiler azaltılabilir.

4-6 saat ara ile 1-2 tablet önerilir. Günlük en yüksek doz parasetamol için 4.000 mg'dır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2.000 mg'ı aşmaması gerekir.

12-18 yaş arası çocuklar:

Kodein için günlük maksimum doz 240 mg'ı geçmemelidir. 24 saatte 4 dozdan fazla kullanılmamalıdır. Bu doz gün içinde dörde bölünerek altışar saatten az ara vermemek koşuluyla alınabilir. Etkili olan en düşük doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Eğer ağrı tedavisinde başarı sağlanamadıysa tedavi süresi üç gün ile sınırlandırılmalı, tedavi hekim tarafından tekrar değerlendirilmelidir.

Hekim önerisi yoksa üç ardışık günden daha fazla kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral olarak uygulanır. Bir bardak su ile alınmalıdır.

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:

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

12-18 yaş arası çocuklarda kodein için günlük maksimum doz 240 mg'ı geçmemelidir. 24 saatte 4 dozdan fazla kullanılmamalıdır. Bu doz gün içinde dörde bölünerek altışar saatten az ara vermemek koşuluyla alınabilir. Etkili olan en düşük doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Eğer ağrı tedavisinde başarı sağlanamadıysa tedavi süresi üç gün ile sınırlandırılmalı, tedavi hekim tarafından tekrar değerlendirilmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur, fakat zayıf, hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlama sıklığı azaltılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Parasetamol, kodein ya da diğer bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- Şiddetli MSS (santral sinir sistemi) depresyonu, beyin-omurilik sıvısı (serebrospinal) veya kafa içi (intrakraniyal) basıncı artışı ve kafa travması geçiren hastalar
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliği
- Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı ya da kardiyak aritmi
- Antidepresan (lityum karbonat dahil), anksiyolitik (klozapin dahil) ve sedatif ilaç kullanımı ya da anksiyete bozukluğu
- Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisi için uygulanan tonsillektomi ve/veya adenoidektomi sonrasında, post-operatif ağrı kontrolü için 18 yaş altında kullanımı kontrendikedir.
- Emziren kadınlarda (bakınız bölüm 4.6)

- Riskleri nedeniyle, CYP2D6 ultra hızlı metabolize eden kişiler hangi yaşta olursa olsun kodein kullanımını kontrendikedir.
- 12 yaşından küçük çocuklarda kullanımını kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.

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

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (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 kullanımını metabolik asidoz riskini arttırabilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği ve sepsis gibi ciddi hastalığı olan hastalarda veya uzun süre terapötik dozda parasetamol veya parasetamol ve flukloksasilin kombinasyonu ile tedavi edilen malnütrisyonlu ya da glutatyon eksikliğinin diğer kaynaklarına (örn. kronik alkolizm) bağlı hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz (HAGMA) vakaları bildirilmiştir. Piroglutamik asidoza bağlı HAGMA şüphesi varsa, parasetamolün derhal kesilmesi ve yakın takip yapılması tavsiye edilir. İdrar 5-oksoprolin

ölçümü, birden fazla risk faktörü olan hastalarda HAGMA'nın altında yatan nedenin piroglutamik asidoz olduğunu belirlemek için yararlı olabilir.

Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini arttırabilir.

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.

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.

Parasetamolün aşırı dozunda, doza bağlı olarak hepatik nekroz görülebilir. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir, protrombin zamanı uzayabilir. Ancak, klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.

10 g'ın üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

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

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

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2.000 mg'ı aşmaması gerekir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol veya kodein içeren diğer ilaçların GERALGİNE Plus ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Kodein morfin tipi ilaç bağımlılığı yapabilir. Özellikle uzun süreli kodein kullanımı sonrası oluşabilecek bağımlılık ilaç kesilmesini takiben yorgunluk, sinirlilik gibi bulgular şeklinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle uzun süreyle kullanılacaksa doktor gözetiminde alınmalıdır.

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

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikâyesi 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.

Obstrüktif bağırsak bozuklukları ya da akut abdominal koşullar bulunan hastaların bu ürünü kullanmadan önce bir doktora danışmaları gerekir.

Bir kolesistektomi öyküsü olan hastaların, bazı hastalarda akut pankreatite neden olabilmesi nedeniyle bu ürünü kullanmadan önce bir doktora danışmaları gerekir.

CYP2D6 metabolizması

Kodein, karaciğer enzimi CYP2D6 tarafından aktif metaboliti olan morfine metabolize edilir. Eğer bir hastada bu enzimin eksikliği varsa ya da tamamen yok ise uygun bir analjezik etki elde edilmeyecektir. Hesaplamalar, beyaz popülasyonun % 7' e kadar olan bölümünde bu eksikliğin bulunabileceği göstermiştir. Bununla birlikte, eğer bir hasta yoğun ya da ultra-metabolizer ise yaygın olarak reçetelenen dozlarda dahi yan etki gelişme riski yüksektir. Bu hastalar kodeini

hızla morfine dönüştürmekte, bu durum beklenenden daha yüksek serum morfin düzeyleri ile sonuçlanmaktadır. Opioid toksisitesinin genel semptomları konfüzyon, somnolans, yüzeysel nefes, küçük pupillalar, bulantı, kusma, konstipasyon ve iştahsızlığı içermektedir. Ciddi olgularda, yaşamı tehdit edici ve çok nadiren de fatal olabilen dolaşım ve solunum depresyonu semptomlarını içerebilir.

Çocuklarda post-operatif kullanım

Yayınlanmış literatürde, çocuklarda obstrüktif uyku apnesi için yapılan tonsillektomi ve/veya adenoidektomi sonrasında post-operatif olarak verilen kodeinin, ölüm de dahil olmak üzere nadir, ancak yaşamı tehdit edici advers olaylara neden olduğu konusunda bildirimler bulunmaktadır (ayrıca bkz. bölüm 4.3). Tüm çocuklar uygun doz aralığı içinde olan kodein dozları almışlardır; bununla birlikte, bu çocukların kodeini morfine metabolize etme özelliklerinin ultra-hızlı ya da yoğun olduğu konusunda kanıtlar saptanmıştır.

Solunum fonksiyonu bozuk olan çocuklar

Nöromusküler bozuklukları, şiddetli kardiyak ya da solunum bozuklukları; üst solunum veya akciğer enfeksiyonları; çoklu travma veya uzamış operasyon işlemleri haiz solunumu risk altında olan çocuklarda kodein kullanımı önerilmez.

12 yaş ve üzeri çocuklarda kodein kullanımı apne, solunum depresyonu ve pediyatrik ölümlere neden olabileceği yarar-risk değerlendirmesi yapılarak dikkatli kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün sunset yellow içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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 antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatikmikrozomal 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 enzimlerle 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 antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.

Varfarin ve diğer kumarinlerin antikoagülan 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.

Parasetamol, flukloksasilin ile eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır, çünkü eş zamanlı kullanımın, özellikle risk faktörleri olan hastalarda, piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Kodein

Kodein, metoklopramid ve domperidonun gastrointestinal hareket üzerindeki etkilerini antagonize edebilir.

Kodein, alkol, anestetikler, hipnotikler, sedatifler, trisiklik antidepresanlar ve fenotiyazinleri içeren merkezi sinir sistemi depresanlarının merkezi depresif etkilerini güçlendirir.

Petidin ile birlikte alınan MAO inhibitörleri ağır MSS uyarısı ya da baskılanmasıyla ilişkili olmuştur (hipertansiyon ya da hipotansiyon dahil). Bu durum kodein ile ortaya konmamış olsa da, benzer bir etkileşimin oluşması mümkündür ve bu nedenle hasta MAO inhibitörleri alırken ya da MAO inhibitörünün kesilmesinden sonra 2 hafta süreyle kodein kullanımından kaçınılmalıdır.

Opiat analjezikleri monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAOI) etkileşime girebilir ve serotonin sendromu ortaya çıkar.

Antikolinergik ilaçların kodein ile birlikte kullanılmaları paralitik ileusa neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Parasetamolün ve kodeinin doğurganlık üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

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.

GERALGİNE Plus, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

GERALGİNE Plus içeriğinde bulunan kodein, anne sütü aracılığı ile bebeğe geçtiğinden emziren anneler kodein kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Bazı çalışmalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ve ilaçların fertilité üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

Parasetamolün oral kullanımını 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 fertilité üzerindeki etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Bazı hastalarda parasetamol ve kodein kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. Parasetamol kullanan hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler sırasında dikkatli olmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ve $< 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 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)

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

Kodeinin düzenli olarak uzun süreli kullanılmasının bağımlılığa ve tedavi kesildiğinde huzursuzluk ve irritabilite semptomlarına neden olduğu bilinmektedir.

Ağrı kesicilerin baş ağrıları için uzun süre kullanılması baş ağrılarını daha kötü yapabilir.

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

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor : Yüksek dozlarda uzun süre kullanımdan sonra ilaç bağımlılığı ulaşabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi

Bilinmiyor : Santral sinir sistemi stimülasyonu, insomni, tremor, ensefalopati, uzun süreli kullanımda baş ağrısının kötüleşmesi.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor : Taşikardi, palpasyon

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

Bilinmiyor : Akut pankreatit, ağız kuruluğu

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).

Bilinmiyor : Terleme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan : Uzun süreli uygulamada papiler nekroz

Bilinmiyor : İdrar yapma güçlüğü

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: Yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz

Parasetamol kullanan risk faktörleri olan hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz vakaları gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bu hastalarda düşük glutatyon düzeyinin bir sonucu olarak piroglutamik asidoz meydana gelebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma 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: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Parasetamol:

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.¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ 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 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. 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 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 süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye 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, hepatoksisite 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 eşiğinin %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.

Kodein:

Semptomlar:

Solunum depresyonunun yanı sıra, merkezi sinir sistemi depresyonu da gelişebilir. Pupillalar çok küçük boyutta olabilir ve bulantı ve kusma sıktır. Olası ancak pek muhtemel olmayan etkiler hipotansiyon ve taşikardidir. Kodeinin doz aşımı etkileri alkol ve psikotropik ilaçların eşzamanlı alınması durumunda şiddetlenebilir.

Tedavi

Koma veya solunum depresyonu varsa, erişkinlerde 0.4-2 mg ve çocuklarda 0.01 mg/kg vücut ağırlığı dozunda, tercihen intravenöz olarak nalokson verilir. Yanıt yoksa doz iki dakika sonra

yinelenir. Ciddi biçimde zehirlenmiş hastada daha yüksek dozda 4 mg nalokson gerekebilir. IV damar yolu açılması mümkün değilse veya hasta hastaneden gitme tehdidinde bulunuyorsa solunum arresti riskini azaltmaya yardımcı olacağı için intramüsküler nalokson bir alternatif olabilir. Yüksek dozda naloksona karşı kesin bir opioid doz aşımı yanıtı gelmiyorsa, bir başka MSS depresanı ilaç alınmış olması veya beyin hasarı varlığı düşünülmelidir.

MSS ve solunum depresyonu yinelenmesi bakımından hasta dikkatli gözlem altında tutulmalıdır. Nalokson dozlarının yinelenmesi gerekebilir. Bu durumda, intravenöz nalokson infüzyonu yararlı olabilir. Saat başına başlangıç dozunun %60'ının uygulanması yararlı bir başlangıç noktasıdır. IV pompa kullanarak infüzyon için 200 mikrogram/ml solüsyon kullanılabilir ve doz klinik yanıtı göre uyarlanır. İnfüzyonlar hastanın klinik durumunun sık değerlendirilmesinin yerine geçmemektedir.

Bilinçte bozulma varsa, açık bir hava yolu, yeterli ventilasyon ve oksijenasyon gecikmeden sağlanmalıdır.

Hava yolu açık tutulabiliyorsa, erişkinlerde 350 mg'dan fazla ve çocuklarda 5 mg/kg'dan fazla ilaç alındıktan sonraki 1 saat içinde uygulanması mümkünse, aktif kömür (erişkinlerde 50 gr; çocuklarda 10-15 gr) uygulanması düşünülebilir.

Doz aşımından sonra hasta en az 4 saat gözlenmelidir. Hastadaki ilerlemeye göre diğer destekleyici önlemler alınmalıdır.

GERALGİNE Plus doz aşımının tedavisi, antidot tedavisi için plazma parasetamol düzeylerinin değerlendirmesini ve kodein toksisitesinin belirti ve semptomlarının semptomatik tedavisini gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: N02AJ06

Farmakoterapotik 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.

Kodein merkezi olarak etkili zayıf bir analjeziktir. Kodein etkisini μ opioid reseptörleri aracılığı ile gösterir; ancak kodeinin bu reseptörlere afinitesi düşüktür ve analjezik etkisi morfine

dönüşmesine bağlıdır. Kodein, özellikle diğer analjezikler ile kombine edildiğinde, akut nosiseptif ağrıda etkin olduğu gösterilmiştir.

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 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 (t_{max}) sonra 4.3 ± 1.7 $\mu\text{m/ml}$ (C_{max}) 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 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.

Kodein

Emilim:

Kodein, ağız yolundan alınımını takiben iyi ve tam olarak emilir. 15-30 dakika sonra analjezik etkisi başlar ve bu etki 4-6 saat devam eder.

Dağılım:

Kodein, doruk plazma konsantrasyonuna 1 saat sonra ulaşır.

Biyotransformasyon:

Kodein, büyük oranda karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

Norkodein, serbest ve konjuge morfin olarak idrarla atılır.

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 glutasyon 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 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 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 saptanamamıştır.

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

Mikrokristalin selüloz

Talk

Amidon

Magnezyum stearat (E572)

PVP

Primogel

Sunset yellow (E110)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 tabletlik Al/PVC 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİOFARMA İlaç Sanayi ve Ticaret A.ř.

Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156

34885 Sancaktepe / İstanbul

Telefon: (0216) 398 10 63

Faks: (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

2017/111

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

31.03.2026