

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALJİL® 150 mg/300 mg/50 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 300 mg parasetamol, 150 mg propifenazon, 50 mg kafein

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkte, bir yüzü "ALJİL", diğer yüzü "+" işaretli yuvarlak tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hafif ve orta şiddetli ağrılarının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler: bir seferde 1-2 tablet

Gerektiğinde 24 saat içinde üç tek doza kadar alınabilir.

Hekim önerisi yoksa 3 ardışık günden fazla kullanılmamalıdır.

Ağrı süresi 5 günü aşar ya da ateş 3 günden fazla sürerse ya da artarsa ve/veya başka belirtiler ortaya çıkarsa doktor veya eczacıya danışmadan tedaviye devam edilmemelidir.

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

Uygulama şekli:

Tabletler bol miktarda su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

ALJİL, bebeklere ve 12 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir.

12-16 yaş arası adolesanlar: bir seferde 1 tablet

Gerektiğinde 24 saat içinde üç tek doza kadar alınabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalar için özel bir doz uygulaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ALJİL aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Pirazolon ve ilgili bileşiklere (fenazon, propifenazon, aminofenazon, metamizol içeren ilaçlara) karşı alerji, Fenilbutazon içeren bileşiklere karşı alerji
- Parasetamol, asetilsalisilik aside karşı bilinen aşırı duyarlılık veya kafeine karşı bilinen alerji
- Kalıtsal glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (hemolitik anemi ile bulgu veren)
- Akut hepatik porfiria.
- Bebekler ve 12 yaşından küçük çocuklarda
- 10 günden uzun süren ağrılarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

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

- Gilbert Sendromu (glukuronil transferaz eksikliğine bağlı düzensiz selim ikter)
- Hematopoietik 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.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatoksisite riski nedeniyle, günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir

Parasetamol içeren ağrı kesicilerin uzun süreli kullanımı sonucunda ortaya çıkan birikim, nadir vakalarda analjezik nefropatisi ve büyük ölçüde geriye dönüşsüz bir böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasına yol açabilir.

Parasetamol içeren diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.

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 anaflaktik şok bildirilmiştir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol:

Bireysel reaksiyonlar önceden tahmin edilemeyeceğinden, diğer analjeziklerle olduğu gibi ALJİL tedavisi sırasında alkol kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Bazı hipnotikler, antiepileptik ilaçlar (örneğin fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin) ve rifampisin gibi karaciğer mikrozomal enzim aktivitesini uyaran ilaçların aynı anda kullanılması, parasetamolün normal olarak zararlı olmayan dozlarda bile karaciğer üzerindeki toksik etkisini artırabilir. Bu, aynı zamanda alkol için de geçerlidir.

Mide boşalması, örneğin propantelin vb. etkenlerle yavaşlatıldığında, parasetamolün emilim hızı azalabilir ve etkinin ortaya çıkma süresi uzayabilir. Metoklopropamid verildiğinde olduğu gibi mide boşalması hızlandırıldığında ise emilim hızı daha yüksektir.

Kloramfenikol ile birlikte kullanıldığında bu ilacın atılımı uzayabilir ve toksik etki tehlikesi artabilir.

Metoklopropamid ile birlikte kullanıldığında emilim hızı artar.

Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimlerin klinik sonuçları henüz bilinmemektedir. Bu nedenle oral antikoagülan tedavisi altında olan hastalar tarafından uzun süreli ve düzenli parasetamol kullanımı doktor kontrolü altında yapılmalıdır.

Nötropeni sıklığı, parasetamol ve AZT (zidovudin) birlikte kullanıldığında daha yüksektir. ALJİL, bu nedenle, AZT ile birlikte ancak doktorun görüşü alındıktan sonra kullanılmalıdır.

Benzodiazepin gibi geniş spektrumlu maddeler ile önceden tahmin edilemeyen farklı etkileşimler görülebilir.

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

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün absorpsiyon hızı azalabilir.

Kafein:

Teorik olarak mümkün olsa da, kafeinin, parasetamol gibi analjeziklere bağımlılık potansiyelini artırdığına ilişkin klinik bir kanıt bulunmamaktadır.

Kafein, barbitüratlar, antihistaminikler vb. gibi birçok sedatif maddenin antagonistidir. Kafein, sempatomimetikler, tiroksin vb. gibi maddelerin neden olduğu taşikardiyi artırır.

Oral kontraseptifler, simetidin ve disülfiram kafein metabolizmasını yavaşlatır; barbitüratlar ve sigara ise hızlandırır. Kafein, teofilinin eliminasyonunu azaltır.

Kafein, efedrin gibi maddelerin bağımlılık yaratıcı etkilerini artırır. Bazı giraz inhibitörlerinin birlikte verilmesi, kafein ve onun metabolizma ürünü olan paraksantin atılım süresinin uzamasına yol açabilir.

Propifenazon:

Propifenazonla ilgili herhangi bir etkileşim bilgisi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ALJİL, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Parasetamol: Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etki olduğuna dair kanıt bulunmamıştır. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda doğmamış bebek üzerinde de yan etki

olduğuna dair bir belirtiyeye rastlanmamıştır. Ancak insanlar üzerinde yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme Yeteneđi/Fertilite

Bazı çalışmalarda NSAİ (Nonsteroidal antienflamatuvar) ilaçların ve kafeinin fertilite üzerine engelleyici etkisi olduğu rapor edilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ALJİL'in araç ve makine kullanımını olumsuz etkileme ihtimali düşüktür. Parasetamol bazı hastalarda baş dönmesi veya somnolans yapabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

ALJİL'in içindeki bileşenler nadiren alerjik reaksiyonlara (deri döküntüleri, ürtiker) yol açmıştır. Az sayıda vakada pruritus, eritem, ürtiker, anjioödem, dispne veya astım gibi belirtilerle ortaya çıkan aşırı duyarlık reaksiyonlarıyla karşılaşmıştır. Nadir olarak anaflaktoid reaksiyon ve anflaktik şok vakaları bildirilmiştir. Parasetamol ve propifenazon kullanımı ile ilişkili olarak bazı trombositemi, lökopeni, agranülositoz ve pansitopeni vakaları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon (%2.9)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni, (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

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

* Bronkospazm: Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülür

†Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erupsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15.5' unda pozitifdir.

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens Johnson sendromu (izole bildirimler)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı (%5.1), Baş dönmesi (% 3.58), Uyuklama (%6.97), Parestezi (%5.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu (%1)

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Purpura

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu (%2.7)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı (%2.3), Diyare (% 4.7), Dispepsi (%2.3), Flatulans (%2.3), Karın ağrısı (%3.9), Konstipasyon (%3.9), Kusma (%7.8)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (%0.13)

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17.4)

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı (%4.2)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yüz ödemi (%4.5)

Yaygın olmayan: Periferik ödem (%1)

Çok seyrek: Ateş, Asteni

Cerrahi ve Tıbbi Prosedürler

Yaygın olmayan: Posttonsillektomi kanaması (%0.5)

Yaygın: Postekstraksiyon (3.azı dişi) kanaması (%3.3).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yetişkinlerde 10 g'dan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle uzar. ¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarı ömür veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir. Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefortoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

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

Tedavi:

Hastayı gecikmiş 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 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: Analjezik-Antipiretik

ATC kodu: N02BE51

Etki mekanizması

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

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

Prostaglandin sentezi inhibisyonunun, analjezik ve antipiretik etki sağladığı düşünülmektedir.

Propifenazon: Nonsteroid antiinflamatuvar ajan olarak, izomeraz redüktaz enzimine etki ederek PGE2 ve PGF2-alfa üretimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Analjezik etki santral ya da periferik olabilir. Propifenazonun hipotalamus ısı regülasyon merkezini etkileyerek ateşi düşürdüğü kanıtlanmıştır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Parasetamol:

Emilim:

İnsanda oral uygulamadan sonra parasetamol hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

En yüksek serum konsantrasyonlarına 30-90 dakika sonra ulaşılır. 300 mg parasetamol içeren bir tablet alındıktan 32±18 dakika (t_{max}) sonra 4.3±1.7 $\mu\text{mol/mL}$ (C_{max}) pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Tahmini dağılım hacmi 0.95 L/kg'dır. Kan, plazma ve tükürüğe ulaşan parasetamol konsantrasyonları birbirine yakındır. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyon ise plazma konsantrasyonunun yarısı kadardır. Yağ dokularına düşük konsantrasyonda ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanma yüzdesi düşüktür.

Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamol glukronik asit (%60) ve sülfirik asit (%35) ile karaciğerde konjugasyona uğrar. Genellikle, hepatik sitokrom P450 enzimleri (CYP2E1 ve

CYP3A4) ile metabolize edilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamolün metabolizması yavaşlayabilir.

Eliminasyon:

Parasetamolün ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 2.3+0.5 saattir. Parasetamolün tamamı, primer olarak inaktif glukronid ve sülfat konjugatları şeklinde 24 saat içinde idrarla atılır. Çocuklarda eliminasyon yarılanma ömrü yetişkinlere göre daha kısadır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamolün atılımı yavaşlayabilir.

Propifenazon:

Emilim:

Oral uygulamayı takiben propifenazon hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

Pik plazma düzeylerine yaklaşık 30 dakika sonra ulaşılır. 300 mg parasetamol, 150 mg propifenazon oranı ile birlikte kombinasyon halinde verildiğinde daha yüksek propifenazon plazma konsantrasyonları elde edilir. Plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%10). Propifenazon plasentayı aşabilir ve anne sütüne geçebilir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

300 mg parasetamol, 150 mg propifenazon oranı ile kombinasyon halinde verildiğinde eliminasyon yarılanma ömrü 64±10 ile 77±10 dakika arasındadır. Propifenazonun tamamı, primer olarak glukronid konjugatları şeklinde 24 saat içinde idrarla atılır. Yalnızca %1'i propifenazon olarak idrarla atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde propifenazonun atılımı yavaşlayabilir.

Kafein:

Emilim:

Kafein oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

30 dakika içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. 5 mg/kg'lık oral dozdan sonra 30-40 dakika içinde C_{max}'a ulaşılır. Kafeinin dağılım hacmi 0.5 L/kg'dır. Kafein plasentayı aşabilir ve anne sütüne geçebilir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusal/Doğrusal Olmayan Durum

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamol ve propifenazonun metabolizması ve atılımı yavaşlayabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Sıçanlar üzerinde akut toksisite çalışmaları (LD₅₀) 300 mg parasetamol ve 150 mg propifenazon kombinasyonu şeklinde ve ayrı ayrı uygulanmıştır.

Sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

MADDE	LD 50mg/kg oral uygulama	% 95 güvenlik aralığı (mg/kg)
Propifenazon	1.414	519.5-2.089
Parasetamol	2.500	*
Propifenazon/ Parasetamol kombinasyonu	3.684	2.011-30.730

*istatistiksel değerlendirme değildir.

Uygulanan kombinasyon ayrı ayrı yapılan uygulamalardan daha az toksiktir.

Subakut toksisite

12 hafta süreyle 80 sıçana, günlük maksimum terapötik dozun 10 ila 20 katı uygulanmıştır. Terapötik dozun 10 katı uygulandığında toksik herhangi bir yan etki görülmeksizin tolere edilmiştir. 20 katı uygulandığında erkek kobaylarda az miktarda kilo kaybı ve tüm kobaylarda ölüm görülmeksizin düşük oranda hepatomegali tespit edilmiştir.

Laboratuvar bulguları dozla ilişkili bir modifikasyon göstermemiştir. Hepatik lezyona dair bulgu yoktur. (SGOT ve SGPT artışı yoktur.)

105 ardışık hafta boyunca 320, 1000 ve 3200 ppm konsantrasyonlarda kronik toksisite ve karsinogenez için 50 sıçan üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, hedef organ toksisitesi ya da tümör potansiyeli görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Mısır nişastası

Aerosil 200

Magnezyum Stearat

Kroskarmeloz Sodyum

Povidon K30

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 tablet içeren 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

Adı : Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Adresi : Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad.
No:36 Kapaklı / TEKİRDAĞ

Tel : 0282 999 16 00

Fax : 0282 999 16 61

8. RUHSAT NUMARASI

132/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.08.1973

Ruhsat yenileme tarihi: 10.03.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ