KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARANOX® TRİPLE 250 mg/250 mg/50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her tablet 250 mg asetilsalisilik asit, 250 mg parasetamol ve 50 mg kafein içerir.

Yardımcı maddeler:
Her tablet 21.83 mg laktoz monohidrat içerir.

Yardımcı maddelerin tam bir listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Oral kullanım için beyaz ila beyaza yakın, yuvarlak, yassı, çentiksiz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PARANOX® TRİPLE, 16 yaş ve üstü adölesanlar ile erişkinlerde baş ağrısı, diş ağrısı, akut migren atakları, nevralji, kas-iskelet sistem ağrıları, dismenore gibi hafif ve orta şiddetli ağrılar ve soğuk algınlığı gibi ağrının eşlik ettiği durumlarda endikedir.
Çocuk ve adolesanlar için ürünün 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar önerilir.

16 yaş üstü adelosanlar ve yetişkinler:
Günde 1-2 tabletten 6 tablete kadar (maksimum günlük doz 1500 mg asetilsalisilik asit, 1200 mg parasetamol ve 300 mg kafein).

Dozlar arasında en az 4 saat geçmelidir.

Uygulama süresi:
PARANOX® TRİPLE doktora danışılmadan, ağrılı durumlarda 10 günden fazla süreyle, ateşli durumlarda ise 3 günden fazla süreyle kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:
PARANOX® TRİPLE bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ağır böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

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

Pediyatrik popülasyon:
16 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
PARANOX® TRİPLE'ın yaşlı kişilerde kullanımıyla ilgili özel bir veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

PARANOX® TRİPLE aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır.

- Salisilatlar, parasetamol, kafein ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Salisilatlar ya da diğer NSAİİ'ler verildikten sonra astım belirtileri, nazal polipler, anjiyoödem veya ürtiker gelişmiş olan hastalar,
- Aktif gastrik ya da duedonal ülser vakaları,
- Kanama bozuklukları (örn. hemofili) olan hastalar,
- Gebeliğin üçüncü üç aylık dönemi,
- Reye sendromu riski nedeniyle, suçiçeği ya da grip benzeri hastalığı olan çocuklar ya da ergenler,
- 16 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenler,
- Ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C)
- Ağır böbrek yetmezliği,
- Kontrol altında olmayan şiddetli kalp yetmezliği,
- Haftada 15 mg ya da daha fazla metotreksat tedavisi (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İlacın içindeki yardımcı maddelerden biriyle uyuşmayabilecek ender kalıtsal tabloların varlığında ürünün kullanılması kontrendikedir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Paresetamolü 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 ölümle sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalizeekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.
16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.

PARANOX® TRİPLE aşağıdaki durumlarda sadece doktor tavsiyesiyle kullanılmalıdır:

- Glukoz-6-fosfat-dehidrojenaz eksikliği,
- Astım, alerjik rinit ve nazal polipler,
- Kronik veya tekrarlayan gastrik veya duedonal şikayetler,
- Gastrointestinal ülser ya da gastrointestinal ülser öyküsü, kanama ya da perforasyon,
- NSAİİ'lere karşı aşırı duyarlılık,
- Hepatik disfonksiyon (örn. kronik alkol bağımlılığına, hepatite bağlı) (Child-Pugh A/B)
- Renal fonksiyon bozukluğu,
- Gilbert sendromu
- Oral antikoagülanlar, antitrombositer ilaçlar, sistemik etkili heparin, trombolitikler ve SSRI'lar ile birlikte kullanım (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Yan etkiler),
- Cerrahi prosedürlerden önce.

Doktor tarafından aksi önerilmedikçe, PARANOX® TRİPLE Tablet ağrılarda 10 günden fazla ve ya ateşlenmelerde 3 günden fazla süreyle kullanılmamalıdır. Eğer, ağrı ya da ateş devam eder ya da kötüleşirse, yeni semptomlar ortaya çıkarsa veya kızarıklık/ şişlik görülürse doktora başvurulmalıdır, çünkü bunlar ciddi bir tablonun işaretleri olabilir.

Eğer önerilen dozaj aşılırsa karaciğer harabiyeti oluşabilir (bkz. Doz aşımı). Doz aşımından korunmak için, parasetamol içeren diğer ilaçlarla birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

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

- 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.
- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Uzun süreli kullanımdan sonra hemoglobin sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir.
Analjeziklerin yoğun olarak kullanılması, özellikle yüksek dozlarda olmak üzere, ilaç dozu artırılarak tedavi edilmemesi gereken baş ağrılarını indükleyebilir.

Analjeziklerin uzun süreler boyunca yüksek dozlarda kullanıldıktan sonra aniden bırakılması, çekilme semptomlarını indükleyebilir (örn. baş ağrısı, yorgunluk, sinirlilik); bu durum tipik olarak birkaç gün içerisinde ortadan kalkar. Analjeziklerin yeniden alınması doktor tavsiyesine bağlı olmalıdır ve çekilme semptomları iyileşmiş olmalıdır.

Şiddetli akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. anafilaktik şok) oluşabilir. PARANOX® TRİPLE uygulamasını izleyen bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun ilk bulguları ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir.

Asetilsalisilik asit, ürik asidin atılımını azaltabilir ve duyarlı bireylerde gut hastalığını presipite edebilir.

Asetilsalisilik asit kullanımı, enfeksiyon bulgularını maskeleyebilir.

PARANOX® TRİPLE ergenler ve çocuklardaki ateşli hastalık tablolarında sadece doktor tavsiyesi üzerine ve sadece diğer önlemler etkisiz kaldığında kullanılabilir. Bu hastalarda, ender ama yaşamı tehdit edici bir tablo olan Reye sendromu gelişme riski vardır. Reye sendromu enfeksiyöz olmayan ensefalopati ve karaciğer yetmezliği ile karakterizedir ve tipik olarak ateşli bir hastalığın (suçiçeği, grip benzeri hastalık) akut bulguları ortadan kalktıktan sonra belirir. Klinik özellikleri arasında uzun süreli ve aşırı kusma, baş ağrısı ve bilinç bozukluğu bulunur.

Bütün NSAİİ'ler ile ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon bildirilmiş olduğu için, hastalar özellikle tedavinin başlangıç evrelerinde ve özellikle de yaşlı iseler, olağandışı herhangi bir gastrointestinal semptom (örn. abdominal ağrı, melena, hematemez) ortaya çıkması halinde doktora başvurulmalıdır. Gastrointestinal kanama ya da ülserasyon ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir (bkz. Yan etkiler).

Bu ürün önerilen maksimum günlük dozda 130.98 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit aşağıdaki ilaçların etkisini ve toksisite riskini artırabilir.

-NSAİİ'ler, kortikosteroidler ya da alkol: Gastrointestinal yan etki riskinde artış (örn. gastrointestinal kanama),
- Digoksin, lityum,
-Antitrombositer ilaçlar, antikoagülanlar, trombolitikler, SSRI'lar: Kanama riskinde artış (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemler ve Yan etkiler),
-Hipoglisemik ajanlar, valproik asit, metotreksat.

Asetilsalisilik asit diüretikler ve antihipertansiflerin etkisini azaltabilir.

PARANOX® TRİPLE aynı zamanda, spironolaktonun natriüretik etkisini azaltabilir ve ürikozürik ajanların etkisini (örn. probenesid, sülfinpirazon) inhibe edebilir.

Parasetamol

- Probenesid, salisilamid: Parasetamol eliminasyonunda gecikme, toksisite artışı,
- Kolestiramin parasetamol emilimini azaltır.

Parasetamol ile varfarin ve kumarın türevleri arasındaki etkileşimlerin klinik önemi değerlendirilememektedir. Bu nedenle oral antikoagülanlarla tedavi görmekte olan hastalarda uzun dönemli parasetamol kullanımının yalnızca tıbbi gözetim altında uygulanması önerilir.

Diğer türlü zararsız olan parasetamol dozları, bazı hipnotikler ve anti-epileptikler (örn. glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve rifampisin gibi enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla birlikte alındığı takdirde, karaciğer harabiyetine yol açabilir. Aynı durum hepatotoksik potansiyel taşıyan maddeler ve alkol kötüye kullanımı için de geçerlidir.

Mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlarla birlikte uygulandığında parasetamolün absorpsiyon hızı azalabilir ve sonuç olarak etkisinin başlaması gecikebilir. Mide boşalmasının hızlandırılması (örn. metoklopramid uygulamasından sonra) absorpsiyon hızının artmasına ve etki başlangıcının hızlanmasına yol açar.

Kloramfenikol ile kombinasyon, kloramfenikolün yarı ömrünü uzatabilir ve bu durum toksisite riskinde artış ile birliktedir.

Parasetamol ve AZT'nin (zidovudin) eşzamanlı olarak kullanılması nötropeni riskini arttırır. Bu nedenle, PARANOX® TRİPLE ile AZT sadece doktor önerisiyle birlikte alınmalıdır.

Laboratuvar değerleri üzerindeki etkiler:

Parasetamol alınması, laboratuvarda fosfotungstik asit yöntemiyle ürik asit tayinini ve glukoz oksidaz peroksidaz yöntemiyle kan glukozu tayinini etkileyebilir.

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).

Kafein

Kafein çeşitli ilaçların (örn. barbitüratlar, antihistaminikler) sedatif etkisini antagonize edebilir. Ayrıca, diğer ilaçların neden olduğu taşikardi yapıcı etkiyi artırabilir (örn. sempatomimetikler, tiroksin). Oral kontraseptifler, simetidin, fluvoksamin ve disülfiram karaciğerde kafein metabolizmasını azaltırken, barbitüratlar ve sigara içilmesi artırır.

Kafein, teofilin atılımını azaltır.
Birlikte kullanılan analjeziklerin olası bağımlılık potansiyeli yükselmez.

Kinolon grubu antibiyotiklerin kullanımı kafein eliminasyonunu geciktirebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye: Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo-fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan edinilen veriler, gebeliğin erken dönemlerinde bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük, kardiyak malformasyon ve gastroşizi riskinin arttığı izlenimini vermektedir. Kardiyak malformasyon için mutlak risk, %1'in altından yaklaşık %1.5'e çıkmıştır. Riskin doz ve tedavi süresiyle birlikte arttığına inanılmaktadır.

Hayvanlarda prostaglandin sentez inhibitörü uygulamasının implantasyon öncesi ve sonrası kayıpları ve embriyo-fetal letaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda, kardiyovasküler olanlar da dahil çeşitli malformasyonların insidansında artış bildirilmiştir.

Gebeliğin birinci ve ikinci üç aylık dönemlerinde, kesinlikle gerekli olmadığı sürece PARANOX® TRİPLE verilmemelidir. Gebe kalmaya çalışan bir kadında ya da gebeliğin birinci ve ikinci üç aylık dönemlerinde PARANOX® TRİPLE kullanılıyorsa, doz olabildiğince düşük tutulmalı ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır.

Gebeliğin üçüncü üç ayında bütün prostaglandin sentez inhibitörleri, fetusta kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun zamanından önce kapanması ve pulmoner hipertansiyon da dahil), ve oligohidramniyoz ile böbrek yetmezliğine gidebilen böbrek fonksiyon bozukluğuna sebebiyet verebilir. Bu maddeler gebeliğin sonunda anne ve yenidoğanda ise, kanama zamanında muhtemel bir uzamaya (çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen bir anti-agregan etki) ve uterus kontraksiyonlarında, doğum eyleminde gecikme ya da uzamayla sonuçlanan bir azalmaya neden olabilmektedir.
Sonuç olarak PARANOX® TRİPLE gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde kontrendikedir.

Uzun süreyle yüksek miktarlarda kafein alınması, gebe kadınlarda spontan düşük ya da prematüre doğuma öncülük edebilir.

Laktasyon dönemi
Parasetamol ve salisilatlar anne sülüne geçerler. Kafein de anne sütüne geçer ve bebeğin durumunu ya da davranışlarını etkileyebilir.
PARANOX® TRİPLE'ın uzun süreli kullanılması ya da yüksek dozlarda alınması durumunda emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Siklooksijenaz / prostaglandin sentezi inhibe eden ilaçların ovulasyon üzerindeki bir etkiyle dişi fertilitesinde bozulmaya neden olabileceğine yönelik bazı veriler bulunmaktadır. Bu durum tedavinin sonlandırılmasıyla geri dönüşebilir niteliktedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkilerine yönelik çalışma yürütülmemiştir.

Ancak hastalar, tedavi sırasında somnolans ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilerin ortaya çıkabileceği ve klinik araştırmalar sırasında baş dönmesi ve vertigo bildirildiği konusunda uyarılmalıdır. Bu nedenle, araç kullanırken ya da makine işletirken dikkatli olunması önerilmelidir. Eğer hastalarda bu gibi semptomlar ortaya çıkarsa, araç kullanma ya da makine

işletme gibi tehlike potansiyeli taşıyan işlerden uzak durmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sabit dozlarda parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein kombinasyonuyla yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalarda tedavi edilen hastalarda, 1143 hastadaki deneyim temelinde, aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:

MedDRA konvansiyonuna göre yaygınlık dereceleri aşağıdaki gibidir:
Çok yaygın: ≥1/10
Yaygın: ≥1/100 ilâ <1/10
Yaygın olmayan: ≥1/1000 ilâ <1/100
Seyrek: ≥1/10.000 ilâ <1/1.000
Çok seyrek: <1/10.000
Bilinmiyor: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Sinirlilik
Seyrek: Ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi
Seyrek: Tremor

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Seyrek: Vertigo

Kardiyak hastalıklar
Yaygın Olmayan: Palpitasyonlar
Seyrek: Taşikardi

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Abdominal ağrı, dispepsi, bulantı
Yaygın olmayan: Kusma
Seyrek: Diyare, özofajit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları
Seyrek: Hiperhidroz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Seyrek: Bitkinlik

PARANOX® TRİPLE'ın içinde bulunan tekil etkin bileşenler için, yukarıda söz edilmeyen ek advers reaksiyonlar aşağıda verilmektedir:

Asetilsalisilik asit:
Asetilsalisilik asit için verilen yan etki listesi, romatizmal tablolar nedeniyle uzun dönemli ve yüksek doz ile tedavi edilen hastalardaki gözlemleri de kapsamaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Özellikle kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalarda ve/veya eşzamanlı antikoagülan tedavi görmekte olan hastalarda

olmak üzere, bireysel olgularda yaşamı tehdit edici olabilen ağır kanama, örn, serebral kanama (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Özel kullanım uyarıları ve önlemler) kanama, örn. burun kanaması, diş eti kanaması (tedavi bittikten sonra birkaç gün daha kalıcı olan anti-agregan etki nedeniyle kanama riski artabilir).

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Aşırı duyarlılık (anafilaktik şok, anjiyoödem, bronkospazm, hipotansiyon, dispne ve deri reaksiyonları dahil)

Endokrin hastalıklar
Çok seyrek: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Konfüzyonal durum, somnolans, baş ağrısı

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Vizüel bozukluklar

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Bilinmiyor: İşitmede bozukluk, tinnitus

Gastrointestinal hastalıklar
Seyrek: Uzun süreli kullanımda demir eksikliği anemisiyle sonuçlanabilen gastrointestinal kanama (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemler),
Çok Seyrek: Gastrointestinal perforasyon
Bilinmiyor: Erozif gastrit, epigastrik huzursuzluk

Hepato-bilier hastalıklar
Çok Seyrek: Karaciğer fonksiyonlarında anormallik, transaminazlarda artış

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları
Seyrek: Şiddetli deri reaksiyonları (eritema multiforme dahil)

Böbrek ve idrar hastalıkları
Seyrek: Böbrek yetersizliği

<u>Parasetamol:</u>

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok Seyrek: Agranülositoz, pansitopeni, lökopeni ve trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok Seyrek: Aşırı duyarlılık (anafilaktik şok, anjiyoödem, dispne, eritem, ürtiker, bulantı ve aşırı terleme dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar
Çok seyrek: NSAİİ'lere alerjik olan kişilerde bronkospazm

Hepatobilier hastalıklar
Seyrek: Transaminazlarda artış

Deri ve derialtı dokusu 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:	İlaç döküntüsü

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.

Kafein

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:	Uykusuzluk, huzursuzluk

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 bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yaşlı kişiler, küçük çocuklar, karaciğer bozuklukları olan, kronik olarak alkol tüketen ya da kronik malnutrisyonu olan hastalarda, ayrıca birlikte enzim indükleyici ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, fatal sonuçlanım da dahil olmak üzere, intoksikasyon riski artmaktadır.

Semptomlar

Parasetamol:
Semptomlar normal olarak ilk 24 saat içinde ortaya çıkar ve solukluk, bulantı, kusma, anoreksi ve abdominal ağrıyı içerir. Hastalarda geçici bir sübjektif iyileşme görülebilir, ama muhtemelen karaciğer harabiyetinin göstergesi olan hafif abdominal ağrı kalıcı olabilir.

Erişkinlerde yaklaşık 6 g ya da daha fazla, çocuklarda 140 mg/kg tek parasetamol dozları hepatoselüler nekroza neden olabilir. Bu durum geri dönüşümsüz tam bir nekroza dönüşebilir; daha sonrasında hepatoselüler yetersizlik, metabolik asidoz ve ensefalopati gelişebilir ve nihayetinde koma ve ölümle sonuçlanabilir. Alımdan 12-48 saat sonra ortaya çıkmak üzere, karaciğer transaminazları (AST, ALT), laktat dehidrogenaz ve bilirubinde yükselme ve protrombin zamanında artışlar gözlenmiştir. Karaciğer harabiyetinin klinik semptomları olağan halde 2 gün sonra belirginleşir ve 4-6 gün sonra maksimuma ulaşır.

Şiddetli karaciğer harabiyetinin bulunmadığı durumlarda bile, akut tübüler nekrozla birlikte akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Parasetamol doz aşımından sonra, miyokardiyal anormallikler ve

pankreatit gibi başka non-hepatik semptomlar da bildirilmiştir.

Asetilsalisilik asit:
Hafif akut asetilsalisilik asit toksisitesi semptomları şunlardır; uzun ve derin soluma, kulak çınlaması, bulantı, kusma, görme ve işitme bozuklukları, baş dönmesi ve konfüzyonal durumlar. Ağır zehirlenme durumlarında ise, deliryum, tremor, konvülsiyonlar, dispne, terleme, kanamalar, dehidratasyon, plazmanın asit-baz dengesinde ve elektrolit bileşiminde bozukluklar, hipertermi ve koma görülebilir.

Kafein:
Toksisite semptomları, eğer doz kısa bir süre içerisinde alınırsa, 1 g (15 mg/kg) ve üzerindeki kafein dozlarında ortaya çıkabilir.

Akut kafein zehirlenmesinin erken semptomları, genellikle tremor ve huzursuzluktur. Bunları bulantı, kusma, taşikardi ve konfüzyon izler. Ciddi intoksikasyonda, deliryum, nöbetler, supraventriküler ve ventriküler taşiaritmiler, hipokalemi ve hiperglisemi ortaya çıkabilir.

Tedavi

Parasetamol:
Parasetamol intoksikasyonundan kuşkulanıldığında, ilaç alımından sonraki ilk 10 saat içerisinde, N-asetilsistein gibi SH grubu verici ajanların intravenöz yoldan uygulanması endikedir. N-asetilsistein bu süre içinde başlatıldığında en etkili olmakla birlikte, ilaç alımından 48 saat sonra gibi geç bir zamanda verildiğinde de, bir dereceye kadar koruma sağlayabilir; böyle bir durumda daha uzun süreyle alınmalıdır. Plazmadaki parasetamol konsantrasyonu diyaliz ile azaltılabilir. Plazma parasetamol konsantrasyonlarının belirlenmesi ve karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması tavsiye edilmektedir.
Daha ileri önlemler parasetamol intoksikasyonunun klinik semptomlarının şiddeti, niteliği ve seyrine bağlı olacaktır ve standart yoğun bakım protokolleri izlenmelidir.

Asetilsalisilik asit:
Tedaviye genel önlemlerle başlanmalıdır (örn. aktif tıbbi kömür, gastrik lavaj). Zorlu diürez yöntemi kullanılmamalıdır, çünkü salisilat atılımını hızlandırmaz ve pulmoner ödeme neden olabilir. Sodyum bikarbonat ve potasyum klorür çözeltileri infüze edilebilir.

Asetilsalisilik asidin plazma konsantrasyonları diyalizle azaltılabilir.

Kafein:
MSS semptomları ve konvülsiyonlar benzodiazepinler ile tedavi edilebilir; supraventriküler taşikardi intravenöz yoldan uygulanan propranolol gibi beta-blokerler kullanılarak kontrol altına alınabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:	Diğer analjezikler ve antipiretikler
ATC kodu:	N02BA51

Asetilsalisilik asit:
Asetilsalisilik asit analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkilere sahiptir. Bu özellikler esas olarak prostaglandin biyosentezi üzerindeki etkisinin sonucudur. Asetilsalisilik asit ağrıyı, büyük oranda periferik etkisi sayesinde azaltmaktadır. Asetilsalisilik asidin antipiretik etkisi ise, beyindeki ısı kontrol merkezi üzerindeki etkİsİ sonucunda ortaya çıkar. Asetilsalisilik asit aynı zamanda, trombositlerdeki siklooksijenaz üzerindeki inhibitör etkisiyle, trombosit agregasyonunu da inhibe eder.

Parasetamol:
Parasetamol analjezik ve antipiretik etkilere ve yanı sıra çok zayıf bir antİenflamatuar etkiye sahiptir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Merkezi prostaglandin sentezini kuvvetli bir şekilde inhibe eder; ancak periferik prostaglandin sentezini yalnızca zayıf bir şekilde inhibe etmektedir. Aynı zamanda endojen pirojenlerin hİpotalamustaki ısı regülasyon merkezi üzerindeki etkisini de inhibe eder.

Kafein:
Kafein hafif bir uyarıcıdır ve analjezik özellikleri vardır.

Kombinasyon:
Asetilsalisilik asit ve parasetamol bütünleyici etki mekanizmalarına sahiptir ve sonuçta aditif analjezik etkiler ortaya çıkar. Kafeinin eklenmesi, asetilsalisilik asit+parasetamolün analjezik etkisini yaklaşık % 40 oranında artırır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Asetilsalisilik asit:
Emilim: Oral uygulamadan sonra, non-iyonize asetilsalisilik asidin emilimi midede ve bağırsakta gerçekleşir. Asetilsalisilik asidin bir kısmı bağırsak duvarında salisilata hidrolize olur. Asetilsalisilik asit emildikten sonra hızla salisilata dönüşür, fakat oral uygulamadan sonraki ilk 20 dakikada plazmada ilacın hakim formudur.

Dağılım: Asetilsalisilik asit plazma proteinlerine bağlanır ve geniş bir dağılım gösterir. Plazmada asetilsalisilik asit konsantrasyonları hızla azalırken, salisilat konsantrasyonları artar. Asetilsalisilik asidin plazma yarı ömrü yaklaşık 15 dakikadır; salisilatın plazma yarı ömrü ise, düşük dozlarda 2-3 saattir. Salisilatlar plazma proteinlerine büyük Ölçüde bağlanır ve vücudun bütün bölümlerine hızla dağılırlar.
Salisilatlar anne sütüne ve plasentaya geçerler.

Biyotransformasyon: Asetilsalisilik asidin hızla parçalanmasıyla oluşan salisilatlar esas olarak karaciğer metabolizmasıyla elimine edilir. Metabolitler arasında salisilürik asit, salisil fenolik glukuronid, salisilik açil glukuronid, gentizik asit ve gentizürik asit yer alır. Başlıca metabolitler olan salisilürik asit ile salisilik fenolik glukuronidin oluşumu kolayca satüre edilir niteliktedir ve Michaelis-Menten kinetiğini izlerler; diğer metabolik yollar birinci-derece proseslerdir. Sonuç olarak, kararlı durum plazma salisilat konsantrasyonları doz ile orantısız bir şekilde artar.

Eliminasyon: 325 mg'lık bir asetilsalisilik asit dozunu izleyerek, eliminasyon bir birinci-derece prosestir ve serum salisilat yarı ömrü yaklaşık 2 ile 3 saattir; yüksek asetilsalisilik asit dozlarında yarı ömür 15 ile 30 saate çıkar.

250 mg'lık bir asetilsalisilik asit dozunu takiben plazma yan ömrü 2,8 saattir; 1 g'lık bir dozda yarı ömür 5 saate, 2 g'lık bir dozda 9 saate çıkar.

Salisilatlar da idrarla değişmeden atılır; bu yolla atılan miktar doz artışıyla birlikte artar ve aynı zamanda idrar pH'sına da bağımlıdır; alkali idrarla dozun yaklaşık %30'u, buna karşılık asidik idrarla %2'si atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Asetilsalisilik asit doğrusal olmayan bir farmakokinetik profil gösterir.

Parasetamol:
Emilim: Oral uygulamadan sonra parasetamol ince bağırsakta hızla ve hemen hemen tamamen emilir ve doruk plazma konsantrasyonları alındıktan yaklaşık 0.5-2 saat sonra ortaya çıkar.

Dağılım: Parasetamol dokulara hızla ve eşit bir şekilde dağılır ve kan beyin bariyerini geçer. Mutlak biyoyararlanım %65 ile %89 arasında değişir ve bu da yaklaşık %20-40'lık bir ilk geçiş etkisine işaret eder. Açlık emilimi hızlandırır, ama biyoyararlanım üzerindeki etkisi orta derecededir.

Biyotransformasyon: Parasetamol, karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olur ve esas olarak idrar yoluyla 24 saat içinde tamamen atılan inaktif glukuronik (yaklaşık %60) ve sülfürik asit (yaklaşık %35) konjugatlarına dönüşür.

Eliminasyon: Dozun %5'ten daha azı değişmemiş ana bileşik olarak atılır. Total klerens yaklaşık 350 mL/dakikadır. Terapötik dozlarda plazma yan ömrü 1.5-3 saattir. Küçük çocuklarda yarı ömür daha uzundur ve sülfat konjügasyonu hakim metabolik yoldur. Plazma parasetamol yan ömrü, kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde ve anormal plazma albümin ve/veya protrombin zamanı oranı durumlarında da uzar. Terapötik dozlarda plazma proteinlerine bağlanma düşüktür (yaklaşık %5 ile %20).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Özel veri bulunmamaktadır.

Kafein:
Emilim: Kafein, yaklaşık 10 dakikalık bir absorpsiyon yarılanma ömrü ile hızla ve tamamen absorbe olur. Doruk konsantrasyonlara yaklaşık 30-40 dakikada ulaşılır.

Dağılım: Kafein dokuların büyük bir kısmına yayılır, kan-beyin bariyeri, plasenta ve anne sütüne geçer. Doruk konsantrasyonlara yaklaşık 30-40 dakikada oluşur (%30-%40).

Biyotransformasyon: Ksantin ve ürik asit türevlerine metabolize olur.

Eliminasyon: Eliminasyon yarılanma ömrü, relatif olarak değişkendir (3-11 saat). Kafein ve metabolitleri (ksantin ve ürik asit türevleri) başlıca renal yolla atılır (48 saat içinde dozun %86'sı).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Özel veri bulunmamaktadır.

Kombinasyon:
Üç etkin maddenin kombine edilmesinden dolayı, her bir bileşiğin miktarı düşüktür. Böylelikle, eliminasyon süreçlerinde, uzamış yarılanma ömrü ya da toksisite riskleriyle birlikte olabilecek bir satürasyon görülmez. Her bir bileşenin absorpsiyonu hızlıdır ve farmakokinetik özellikleri yönüyle uyumludur. Önemli farmakokinetik etkileşmeler gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekil bileşenlerin kemirgenlerde ve kemirgen olmayanlardaki akut oral toksisitesi (LD_{50}), asetilsalisilik asit için 920 ile 4000 mg/kg arasında, parasetamol İçin 760 ile 3700 mg/kg arasında ve kafein için 155-265 mg/kg arasında değişmiştir. Majör toksisite bulguları kanama ve gastrik ülserler (asetilsalisilik asit), karaciğerde sentrilobüler nekroz (parasetamol) ve kardiyovasküler ve santral sinir sisteminde değişiklikler (kafein) olmuştur. Asetilsalisilik asit/parasetamol kombinasyonu sıçanlara uygulandığında, akut toksisitede sinerjik etki ile sonuçlanmamıştır. Asetilsalisilik asit/parasetamol/kafein üçlü kombinasyonu (oran: 5/4/1) için sıçanlardaki LD_{50} ≥1600 mg/kg olmuştur.

İnsanlarda, asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein ile akut intoksikasyon gözlenmiştir. Asetilsalisilik asit için letal doz 10 g, parasetamol için yaklaşık 10 g'dır (hepatotoksisite).

Uzun süreli olarak yüksek dozlarda asetilsalisilik asit ve/veya parasetamol uygulamasının laboratuvar hayvanlarında papiler veya tübüler epitelyal nekroz gibi böbrek lezyonlarına, gastrointestinal ülserler ve kanamalara (asetilsalisilik asit) ve yanı sıra interstisyel nefrit ve hepatotoksik etkilere (parasetamol) yol açtığı bildirilmiştir. Ancak, sıçanlarda asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafein (oran: 5/4/1) ile yapılan 26 haftalık bir toksisite çalışmasında, asetilsalisilik asit kaynaklı, mortalite dahil belirgin gastrointestinal toksisite belirtileri (erozyonlar) ortaya konulmuş, fakat nefrotoksisite artışı verisi bulunmamıştır. Üçlü kombinasyon ile temas, tekil bileşiklere kıyasla daha yüksek bir organ toksisitesiyle sonuçlanmamıştır. Asetilsalisilik asit ve parasetamol kinetikleri, iki ilacın kombine edilmesinden ya da kafeinin eklenmesinden etkilenmemiştir.

Asetilsalisilik asit ile genotoksisiteye yönelik bazı veriler elde edilmiş, ancak uzun dönemli karsinojenisite tayinlerinde negatif sonuç alınmıştır. Sıçanlar ve farelerdeki NTP biyolojik tayinlerinden edinilen veriler temelinde, ancak çeşitli başka genotoksisite ve karsinojenisite çalışmalarının çelişkili sonuçlarına zıt olarak, parasetamol non-genotoksik ve non-karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Parasetamol aynı zamanda lARC tarafından da karsinojen olarak sınıflandırılmamıştır. Kafein çeşitli önemli *in vitro* genotoksisite testlerinde ve kısıtlı *in vivo* verilerde mutajenik değil, ama klastojenik ve/veya anöjenik bulunmuştur. Deney hayvanlarında ve insanlarda karsinojenisite konusundaki veriler yetersizdir.

Asetilsalisilik asit sıçanlar ve tavşanlarda teratojendir. İnsanlarda yapılan geriye dönük araştırmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. Çeşitli araştırıcılar asetilsalisilik asit kullanımı ile malformasyon riskinde artış arasında herhangi bir bağıntı gözlememekle birlikte, ayrıntılı bir literatür incelemesinin verileri, gebeliğin ilk trimesterinde asetilsalisilik asit temasının gastroşizi riskinde artış ile bağıntılı olduğu izlenimini vermektedir. Parasetamolün hayvanlarda ve insanlarda teratojen olmadığı bildirilmiştir. Kafeinin maternotoksik dozlarda, laboratuvar hayvanlarında iskelet sisteminde gelişim inhibisyonu ve gros malformasyonlara yol açtığı ve bu duruma annedeki hemodinamik bozuklukların neden olduğu bildirilmiştir. Ancak kafeinin insanlarda teratojen etkisini destekleyen hiç veri bulunmamaktadır. Çok yüksek oral asetilsalisilik asit ve parasetamol dozlarında, sıçanlarda testisler, epididim ve spermatogenez üzerinde etkiler ve implantasyon sonrası mortalite gözlenmiştir. Kafein çok yüksek oral dozlarda, sıçanlar ve farelerde implantasyon sonrası mortalite ve fertilite indeksini etkilemiştir. Bu etkilerin fertilite parametreleri üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Kolloidal anhidrus silika
Stearik asit

6.2 Geçimsizlikler

PARANOX® TRİPLE tabletin bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında, serin ve kuru bir yerde, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PARANOX® TRİPLE kutuda, PVC/PVDC/Al blister ambalajda 20 tablet olarak piyasaya sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Avixa İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Başakşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/156

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ