

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXCEDRİN Film Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir film tablet 250 mg parasetamol, 250 mg asetil salisilik asit ve 65 mg kafein içerir.

#### Yardımcı maddeler:

FD&C mavi, titanyum dioksit

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, oblong şekilli, bir yüzünde "E" baskılı tek tabakalı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- 16 yaş üstü adolesanlar ve yetişkinlerde; hafif ve orta dereceli akut ağrılarda ve ateşli durumlarda,
- Hafif ila orta şiddetteki migren baş ağrısının geçici olarak giderilmesinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

*Yetişkinler ve 16 yaşın üzerindeki kişilerde*

Günde 1-2 tableten 6 tablete kadar kullanılabilir.

##### *Migrende kullanım*

Doktor tarafından farklı bir kullanım önerilmediği takdirde semptomlar başladığında 2 tablet alınabilir. Gerektiğinde 4-6 saat arayla 2 tablet daha alınabilir.

EXCEDRİN migrende 3 güne kadar episodik kullanıma uygundur.

Excedrin günde 6 tableten fazla kullanılmamalıdır. Daha fazla ya da uzun kullanımlar için doktora danışılmalıdır.

**Uygulama şekli:**

Oral yoldan kullanılır. Her dozun tam dolu bir bardak su ile alınması önerilir.

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

EXCEDRİN farmakokinetiği karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte asetil salisilik asit ve parasetamol etki mekanizması nedeniyle böbrek ya da karaciğer yetmezliğini artırabilir. Bu nedenle EXCEDRİN şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır ve hafif ve orta dereceli böbrek ve karaciğer hastalarında dikkatli olunmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

EXCEDRİN, 16 yaşın altındaki çocuklarda doktora danışılmadan kullanılmamalıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

EXCEDRİN, genel tıbbi yaklaşımlara göre, yaşlılarda özellikle düşük ağırlıklı yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

EXCEDRİN,

- Parasetamol, asetil salisilik asit veya kafeine veya içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde,
- Asetil salisilik asit ya da diklofenak ya da ibuprofen gibi diğer bir nonsteroidal antiinflamatuvar verildikten sonra astım, ürtiker ya da akut rinit gelişmiş olan hastalarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Şiddetli kalp yetmezliği
- Aktif gastrik ya da intestinal ülser, gastrointestinal kanama ya da perforasyon ve peptik ülser öyküsü olan hastalarda
- Hemofili ya da diğer hemorajik bozukluklar
- Haftada 15 mg ya da üzeri dozlarda metotreksat tedavisi (Bkz. Bölüm 4.5)
- Gebelik (üçüncü trimester) ve laktasyonda kontrendikedir.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**Aşağıdaki durumlarda EXCEDRİN kullanmadan önce doktora danışılmalıdır:**

- Astım, alerjik rinit, nazal polipler

- Ülser
- Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği
- Kanama sorunları (hemofili gibi)
- Mide yanması, mide sıkıntısı, mide ağrısı gibi inatçı veya tekrarlayan mide problemleri
- Gilbert sendromu
- Gutu olan hastalarda
- Hipertiroidizmi olan hastalarda
- Özel gözlem gerektiren herhangi bir ciddi hastalık
- Cerrahi prosedürlerden önce.

#### **Hastada aşağıdaki durumlar görülüyorsa:**

- Daha önce bir doktor tarafından tanısı konulmamış migren
- Hastanın normal migren ağrısından daha farklı bir baş ağrısı
- Ateş veya boyun sertliği
- Baş yaralanması, güç harcama, öksürme veya eğilmenin ardından başlayan ya da bunların neden olduğu baş ağrıları
- 50 yaşından sonra ilk baş ağrısı
- Günlük baş ağrıları
- Yatak istirahatı gerektirecek kadar şiddetli bir migren
- Ağrı kesici/ateş düşürücülerin neden olduğu sorunlar veya ciddi yan etkiler
- Migren baş ağrısına eşlik eden kusma

#### **Hasta aşağıdaki ilaçlardan birini kullanıyorsa:**

- Antikoagülanlar veya diyabet, gut veya artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar
- Parasetamol, asetilsalisilik asit içeren başka bir ilaç/ürün ya da herhangi bir ağrı kesici/ateş düşürücü ilaç

#### **Diğer uyarılar**

- Hastalar önerilen dozu aşmamaları konusunda uyarılmalıdırlar. EXCEDRİN doktor tavsiyesi olmaksızın ağrı için 10 gün, ateş için 3 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.
- Parasetamol içeren ürünler anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.
- Parasetamol, akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

- Parasetamol, erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Parasetamol içeren EXCEDRİN, alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Parasetamolu 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 ile 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.
- Semptomlar devam eder veya kötüleşirse ya da yeni semptomlar ortaya çıkarsa hastalar doktora danışmaları konusunda uyarılmalıdırlar.
- Asetilsalisilik asit ürtiker, yüzde şişme, astım (hırıltı) ya da şok dahil şiddetli alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Çocuklara verildiğinde, asetilsalisilik asit ve Reye sendromu arasında olası bir ilişki vardır. Reye sendromu beyin ve karaciğeri etkileyen ve öldürücü olabilen, çok seyrek görülen bir hastalıktır. Bu nedenle suçiçeği veya grip benzeri belirtiler gösteren çocuklar bu ürünü kullanmamalıdırlar. Bu ürünü kullanırken bulantı ve kusma ile birlikte davranış değişiklikleri gelişirse hasta doktora başvurmalıdır; çünkü bu belirtiler seyrek görülen ama ciddi bir hastalık olan Reye sendromunun erken belirtileri olabilir.

**Alkol uyarısı:** Parasetamol ve asetilsalisilik asit kombinasyonu, alkol ile birlikte kullanıldığında karaciğer hasarı ve mide kanamasına neden olabileceğinden EXCEDRİN kullanılırken alkollü içeceklerden kaçınılmalıdır. **Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 g' ı aşmaması gereklidir.** Bu nedenle günde 3 bardak veya daha fazla alkollü içecek tüketen hastalar, EXCEDRİN kullanmadan önce doktora danışmalıdırlar.

**Kafein uyarısı:** Önerilen EXCEDRİN dozu yaklaşık bir fincan kahvenin içerdiği miktarda kafein içermektedir. Aşırı dozda kafein sinirlilik, aşırı hassasiyet, uykusuzluk ve nadiren hızlı kalp atışına neden olabileceği için, tedavi sırasında kafein içeren diğer ilaçların, yiyeceklerin ve içeceklerin kullanımını azaltılmalıdır.

Ayrıca "4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümlerine bakınız.

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

Her bir bileşenin neden olabileceği ilaç ve madde etkileşimleri iyi bilinmektedir. Kombine kullanımda bu etkileşimlerin değişeceğine dair bir bulgu yoktur. Asetilsalisilik asit ve parasetamol arasında güvenlilik ile ilgili bir etkileşim yoktur.

##### Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit ile kombinasyon	Olası sonuç
Diğer non-steroidal antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar	Gastrointestinal ülser ve hemoraji riskini sinerjik etkilere bağlı olarak artırır. Eğer birlikte kullanılması gerekli ise, uygun olduğunda, NSAI ilaçlara bağlı gastrointestinal hasar için profilaktik olarak mide koruyucu kullanılması düşünülebilir. <b>Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.</b>
Kortikosteroidler	Gastrointestinal ülser ve hemoraji riskini sinerjik etkilere bağlı olarak artırır. Bu nedenle asetilsalisilik asit ve kortikosteroidleri alan, özellikle yaşlı hastalar için mide koruyucu kullanımı önerilebilir. Bu nedenle bu ilaçların birlikte kullanımı önerilmez.
Antikoagülanlar (ör. kumarin türevleri)	Asetilsalisilik asit antikoagülan etkiyi artırabilir. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Trombolitikler	Kanama riskini artırır. Özellikle, asetilsalisilik asit ile tedavi gören akut inme hastalarında alteplaz tedavisinden sonra ilk 24 saat içinde kullanılmamalıdır. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Heparin	Kanama riskini artırır. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Trombosit agregasyon inhibitörleri (tiklodipin, clopidogrel, silositazol)	Kanama riskini artırır. Kanama ve protrombin zamanı klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)	Asetilsalisilik asit ile birlikte kullanıldığında koagülasyon ya da trombosit fonksiyonlarına etki ederek genel olarak kanama ve özellikle gastrointestinal kanama görülmesini artırır. Bu nedenle, birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
Fenitoin	Asetilsalisilik asit fenitoin serum düzeylerini artırır. Serum fenitoin düzeyleri izlenmelidir.
Valproat	Asetilsalisilik asit valproat metabolizmasını inhibe eder ve böylece toksisitesini artırabilir. Valproat düzeyleri izlenmelidir.
Aldosteron antagonistleri (spironolakton, kanrenoat)	Üriner sodyum atılımını inhibe ettiği için asetilsalisilik asit bu ilaçların aktivitesini azaltabilir. Kan basıncı izlenmelidir.
Kıvrım diüretikleri (ör. furosemid)	Asetilsalisilik asit yarışma ve üriner prostaglandinlerin inhibisyonlarına bağlı olarak kıvrım diüretiklerin aktivitesini azaltabilir. NSAI ilaçlar, özellikle dehidrate hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Eğer bir diüretik asetilsalisilik asit ile eş zamanlı uygulanırsa, hastanın <b>yeterli hidrasyonu sağlandığından emin olunmalı</b> , böbrek



	fonksiyonlarının <b>bununla birlikte</b> kan basıncının <b>izlenmesi, gereklidir.</b>
Antihipertansifler (ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri)	Asetilsalisilik asit yarışma ve üriner prostaglandinlerin inhibisyonlarına bağlı olarak bu ilaçların aktivitesini azaltabilir. Bu kombinasyon, yaşlı ya da dehidrate hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Tedavinin başlangıcında kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi ve hastanın düzenli olarak hidrate olması önerilir. Verapamil ile birlikte kullanılması durumunda kanama zamanı da izlenmelidir.
Ürikozürükler (ör.probenesid, sülfpirazon)	Asetilsalisilik asit tubuler resorpsiyonunun inhibisyonuna bağlı olarak bu ilaçların aktivitesini azaltabilir. <b>Ürikozürükler</b> asetilsalisilik asit düzeylerinin artmasına yol açabilir.
Metotreksat ≤ 15 mg/hafta	Diğer tüm NSAİ ilaçlar gibi asetilsalisilik asit de metotreksatın tubuler sekresyonunu azaltarak plazma konsantrasyonlarını ve toksisitesini artırır. Bu nedenle yüksek dozlarda metotreksat tedavisi gören kişilerde NSAİ'larla tedavi <b>önerilmemektedir</b> . Metotreksat ve NSAİ ilaçların etkileşim riski nedeniyle düşük dozda metotreksat tedavisi gören, özellikle böbrek fonksiyonları değişmiş hastalarda da durum değerlendirilmelidir. Eğer kombine tedavi gerekli ise, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları özellikle tedavinin ilk günlerinde izlenmelidir.
Sülfonilüreler ve insülin	Asetilsalisilik asit, bu ilaçların hipoglisemik etkilerini artırır. Bu nedenle yüksek dozda salisilat kullanılması durumunda antidiyabetik ilaçların dozları azaltılabilir. Kan glukoz artışlarının kontrol edilmesi önerilir.
Alkol	Gastrointestinal kanama riskini arttıracığından bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

#### Parasetamol

Parasetamol ile kombinasyon	Olası sonuçlar
Karaciğer enzimi indükleyiciler ya da potansiyel hepatotoksik hammaddeler (ör. Alkol, rifampisin, izoniyazit, hipnotikler ve fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin dahil antiepileptikler)	Parasetamolün artan toksisitesi nedeniyle zararsız dozlarda bile karaciğer hasarına yol açabilir. Bu nedenle karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Birlikte kullanımları önerilmez.
Kloramfenikol	Parasetamol, kloramfenikolün plazma konsantrasyonlarını yükseltme riskini artırabilir.
Zidovudine	Parasetamol nötrojeni gelişme eğilimini artırabilir. Kan tablosu izlenmelidir. Doktor kontrolü haricinde birlikte kullanılması önerilmez.
Probenesid	Parasetamol klerensini azaltır, böylece bu ajanlarla kullanıldığında parasetamol dozları azaltılmalıdır. Birlikte kullanımı önerilmez.
Oral antikoagülanlar	Parasetamolün bir haftadan fazla tekrarlanan kullanımı antikoagülan etkisini artırır. Parasetamolün sporadik dozlarının anlamlı bir etkisi yoktur.

Propantelin ya da diğer mide boşalmasını yavaşlatan ajanlar	Bu ajanlar parasetamol absorpsiyonunun geciktirir; hızlı ağrı azalması gecikebilir ya da azalabilir.
Metoklopramid ya da diğer gastrik boşalmayı hızlandıran ajanlar	Bu aktif madde parasetamol <b>absorpsiyonunu</b> hızlandırarak analjezi etkinliğini <b>arttırır</b> ve <b>analjezinin süresini azaltır</b> .
Kolestiramin	Parasetamol absorpsiyonunu azaltır. Bu nedenle maksimum analjezik etkiye ulaşmak için <b>parasetamol</b> 1 saat içinde verilmemelidir.

### Kafein

Kafein ile kombinasyon	Olası sonuçlar
Hipnotik ajanlar (ör.benzodiyazepinler, barbituratlar, antihistaminikler)	Birlikte kullanımı hipnotik etkiyi azaltabilir ya da barbitüratların antikonvulsif etkilerinin antagonize edebilir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez. Eğer gerekiyorsa, kombinasyonun sabah kullanılması olasılıkla daha faydalı <b>olabilir</b> .
Lityum	Kafeinin lityumun renal klerensini arttırması nedeniyle <b>kafeinin kesilmesiyle</b> , serum lityum düzeyleri artar. Bu nedenle kafein kesildiğinde, lityum dozunun azaltılması gerekebilir. Birlikte kullanımları önerilmez.
Disülfiram	Disülfiram ile tedavi gören alkolik hastalar, kafeine bağlı kardiyovasküler ve serebral eksitasyon nedeniyle alkol yoksunluk sendromunun kötüleşmesi riskinden kaçınmak için kafein kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.
Efedrin tipi maddeler	Kombinasyonu bağımlılık potansiyelinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez.
Sempatomimetikler ya da levotiroksin	Kombinasyonu sinerjik etkiye bağlı olarak taşikardik etkiyi yükseltebilir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez.
Teofilin	Teofilinin atılımını azalttığı için birlikte kullanılması önerilmez.
Kinolon tipi antibakteriyeller (siprofloksasin, enoksasin ve pipemidik asit), terbinafin, simetid, fluvoksamin ve oral kontraseptifler	Hepatik sitokrom p-450 yolağının inhibisyonuna bağlı olarak artan kafein yarılanma ömrü nedeniyle karaciğer rahatsızlığı, kardiyak aritmileri ya da latent epilepsisi olan hastalar kafein alımından kaçınmalıdırlar.
Nikotin, fenitoin ve fenilpropanolamin	Bu ilaçlar kafeinin eliminasyon yarı-ömrünü azaltır.
Klozapin	Olasılıkla hem farmakokinetik hem de farmakodinamik mekanizmalarla kafein, klozapin serum düzeylerini arttırır. Klozapin serum düzeyleri izlenmelidir. Bu nedenle birlikte kullanımları önerilmez.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

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

7

8

9



Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

EXCEDRIN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

EXCEDRIN'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Uterusta asetilsalisilik asite maruz kalma, kalıcı pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir.

Asetilsalisilik asitin, doktor tarafından yönlendirilmediği sürece, gebeliğin son 3 ayında kullanılmaması özellikle önemlidir. Doğmamış çocukta ya da doğum sırasında sorunlar oluşmasına neden olabilir. Gebeliğin son üç ayı boyunca çok fazla asetilsalisilik asit kullanılması, gebeliğin süresini uzatabilir, doğumu geciktirebilir veya doğum sırasında başka sorunlara neden olabilir. Gebeliğin ileri dönemlerinde düzenli olarak asetilsalisilik asit kullanılması fetus veya yenidoğanın kalp veya kan akışı üzerinde istenmeyen etkiler oluşmasına neden olabilir. Anneleri gebelik sırasında asetilsalisilik asit kullanmış yenidoğanlarda, hemorajik bozukluklar ve gebe kadınlarda salisilata bağlı hemorajik komplikasyonlar bildirilmiştir.

**Gebeliğin son üç ayı süresince tüm prostaglandin inhibitörleri ile aşağıdaki etkiler görülebilir:**

#### **- Fetus üzerinde**

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun zamanından önce kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Renal disfonksiyon, oligo-hidroamniyoz ile renal yetmezlik gelişebilir

#### **Anne ve yenidoğanda:**

- Gebeliğin sonunda, kanama zamanında olası uzama, düşük dozlarda bile görülecek antiagregan etki
  - Uterus kasılmalarının inhibisyonuna bağlı olarak doğum eyleminde gecikme ya da uzama
- Sonuç olarak asetilsalisilik asit gebeliğin son üç ayında kontrendikedir.**

Kafeinin fetus ve fetus ölümü üzerine etkileri ile ilgili veriler çelişkili olduğundan gebe kadınların kafein alımını mümkün olduğu kadar sınırlandırmaları önerilmektedir.

### **Laktasyon dönemi**

Salisilat, parasetamol ve kafein anne sütüne geçer. Anne sütüne geçen kafein yenidoğan tarafından yavaş atıldığından huzursuzluk ve uyku düzensizliğine neden olabilir. Asetilsalisilik nedeniyle yeni doğanda platelet fonksiyonları üzerine advers etki (hafif kanama) potansiyeli olabilir. Asetil salisilik asit kullanımı ile Reye sendromu gelişmesi riski vardır.

EXCEDRIN'in emzirme döneminde kullanılması önerilmemektedir.

#### **Üreme yeteneği (Fertilite)**

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların ovülasyon üzerindeki bir etkiyle dişi fertilitesinde bozulmaya neden olabileceğine yönelik veriler bulunmaktadır. Bu durum tedavinin sonlandırılmasıyla geri dönüşebilir niteliktedir.

*Parasetamol:* Epidemiyolojik çalışmalar normal terapötik şartlar altında parasetamolün gebelikte kullanılabileceğini göstermektedir. Buna rağmen yalnızca bir yarar-risk değerlendirmesi yapıldığında kullanılabilir.

*Kafein:* Kafeinin mevcut verilere dayanılarak fetus üzerine potansiyel riski nedeniyle gebe kadınlara kafein alımlarını minimumda tutmaları önerilir.

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

EXCEDRIN'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Eğer hastalarda sersemlik ya da uyuşukluk gibi istenmeyen etkiler görülürse, araç ve makine kullanma gibi tehlike potansiyeli olan işlerden uzak durmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Excedrin kullanımı ile karşılaşılan advers reaksiyonların çoğu açıkca doza bağımlı olup ,bir kişiden diğerine değişiklik göstermektedir. Excedrin ile tedavi edilen 4809 kişiyi kapsayan 16 tek doz klinik çalışmada aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

**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**

Seyrek: Farenjit

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: İştahta azalma

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Sinirlilik

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Seyrek: Anksiyete, öforik ruh hali, gerginlik

Bilinmiyor: Huzursuzluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Tremor, parestezi, baş ağrısı

Seyrek: Disgezi, dikkat bozukluğu, amnezi, koordinasyon bozukluğu, hiperestezi, sinüs baş ağrısı

Bilinmiyor: Migren, uykululuk hali

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Göz ağrısı, görüş bozukluğu

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aritmi

Bilinmiyor: Palpitasyon

### **Vasküler hastalıkları**

Seyrek: Al basması (flushing), periferel vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: Epitaksi, hipoventilasyon, burun akıntısı

Bilinmiyor: Dispne, astım

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Mide bulantısı, karında rahatsızlık,

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, diyare, kusma

Seyrek: Geğirme, gaza bağlı şişkinlik, disfaji, oral parestezi, tükürük artışı

Bilinmiyor: Üst karın ağrısı, dispepsi, karın ağrısı, GI hemoraj (üst GI hemoraj, gastrik hemoraj, gastrik ülser hemorajı, duodenal ülser hemorajı, rektal hemoraj dahil), GI ülser (gastrik ülser, duodenal ülser, kalın barsak ülseri, peptik ülser dahil)

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Bilinmiyor: Hepatik yetmezlik

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Hiperhidroz, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem. akut generalize eksantematöz püstülozis, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)

Bilinmiyor: Eritem, döküntü (rash), anjiyoödem, multiform eritem

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Kas-iskelette sertlik, boyun ağrısı, sırt ağrısı, kas spazmları

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın olmayan: Yorgunluk, gerginlik

Seyrek: Asteni, göğüs rahatsızlığı

Bilinmiyor: Malazi, anormal hissetme

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Kalp atış hızı artışı

### **Pazarlama sonrası gözlemler**

Pazarlama sonrası spontan raporlardan elde edilen advers olaylar >16 yıl periyodundaki bir süre boyunca toplanmıştır. Bu data spontan raporlama sisteminden elde edildiğinden pazarlama sonrasında raporlanan bu advers olayların sıklığı bilinmemektedir.

Tablo: Pazarlama sonrası spontan raporlardan advers olaylar

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Tercih edilen terminoloji</b>
<b>Bağıışıklık sistemi hastalıkları</b>	Aşırı duyarlılık
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Huzursuzluk
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Migren, uykululuk hali
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Eritem, döküntü (rash), anjiyoödem, multiform eritem
<b>Kardiyak hastalıkları</b>	Palpitasyon
<b>Vasküler hastalıkları</b>	Hipotansiyon
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>	Dispne, astım
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>	Üst karın ağrısı, dispepsi, karın ağrısı, GI hemoraj (üst GI hemoraj, gastrik hemoraj, gastrik ülser hemorajı, duodenal ülser hemorajı, rektal hemoraj dahil), GI ülser (gastrik ülser, duodenal ülser, kalın barsak ülseri, peptik ülser dahil)
<b>Hepato-bilier hastalıkları</b>	Hepatik yetmezlik
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	Malazi, anormal hissetme

Kombinasyon ürününün belirlendiği gibi kullanıldığında, her bir hammaddeye göre advers olayın derecesi ve tipinin arttığı ya da spektrumun genişlediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

4-8 gün sonrasında asetil salisilik asit alımı kanama riskinin artmasına neden olabilir. Çok nadir olarak tedavi edilmemiş hipertansiyon ve/veya eş zamanlı antikoagülan tedavisi gören hastalarda



şiddetli kanama (ör. intraserebral kanama) raporlanmıştır. Bu vakalar için hayatı tehdit edici olabilir.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

##### Asetil salisilik asit:

Semptomlar: Sersemlik, kulak çınlaması, ağır işitme, terleme, bulantı ve kusma, baş ağrısı ve konfüzyon gibi hafif salisilat intoksikasyonu. Bu semptomlar 150-300 mikrogram/ml plazma konsantrasyonlarında görülebilir. Dozun azaltılması ya da tedavinin sonlandırılmasıyla kontrol altına alınabilir.

Daha ciddi intoksikasyon 300 mikrogram/ml'ni üzerinde ortaya çıkabilir. Bu semptomlar, hiperventilasyon, ateş, rahatsızlık, ketoz, respiratuar alkaloz ve metabolik asidozu kapsayan şiddetli doz aşımı semptomlarıdır.

Şiddetli doz aşımı tedavisi:

Hasta hemen hastaneye ve zehir kontrol merkezine götürülmelidir.

Hastanın son bir saat içinde 120 mg/kg'dan fazla salisilat almış olma şüphesi varsa, tekrarlayan dozlarda aktif kömür oral olarak verilmelidir. Bu hastalarda salisilat plazma konsantrasyonu ölçülmelidir; ancak zehirlenmenin ciddiyeti için tek başına yeterli değildir. Klinik ve biyokimyasal belirtiler de hesaplanmalıdır.

Plazma konsantrasyonunun 500 mikrogram/ml'yi (5 yaşın altındaki çocuklar için 350 mikrogram/ml) aştığı durumda salisilatın plazmadan uzaklaştırılması için intravenöz sodyum bikarbonat uygulaması etkilidir.

Plazma salisilat konsantrasyonunun 700 mikrogram/ml'nin üzerinde, çocuk ve yaşlılarda daha düşük konsantrasyonlarda, olması durumunda şiddetli metabolik asidoz varsa hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon metotları seçilebilir.

##### Parasetamol:

Semptomlar: Önerilen dozun üzerinde EXCEDRIN alınması ağır karaciğer hasarı dahil ciddi sağlık problemlerine neden olabilir.

Parasetamölü 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 yarı ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. <sup>14</sup>C-aminopiridinden sonra <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> atılımında azalma bildirilmiştir. Bu, plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarı ömür, 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 tubuler 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 tubuler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ek olarak, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

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 süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün görülmeyebilir.

Tedavi: Doz aşımı durumunda, 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 sonrasında kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda, veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi 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 gerektirebilir.

#### Kafein:

Anksiyete, gerginlik, rahatsızlık, uykusuzluk, heyecan, kas seğirmesi, konfüzyon, konvülsiyon temel belirtilerdir. Yüksek kafein alımında hiperglisemi de görülebilir. Kardiyak semptomlar taşikardi ve kardiyak aritmileri kapsamaktadır. Semptomlar kafein alımının azaltılması ya da durdurulmasıyla kontrol altına alınır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer analjezikler ve antipiretikler

ATC kodu: N02B A51

Etki mekanizması:

Parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafeinden oluşan kombinasyonda parasetamol hem analjezik hem antipiretik etki sağlarken, asetilsalisilik asit prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olarak analjezik ve antiinflamatuvar etki sağlar. Kafeinin hem parasetamol hem de asetilsalisilik asit üzerinde adjuvan etkisi vardır.

Dört çift kör, plasebo kontrollü gerilim tipi baş ağrısı çalışmasında ve bir plasebo kontrollü postoperatif diş ağrısı çalışmasında erken etki başlangıcı araştırılmıştır. EXCEDRİN için etki başlangıcı gerilim tipi baş ağrısı çalışmasında (133-01-99) 15 dakika gibi kısa bir sürede başlamıştır. Diş ağrısı çalışmasında (HDP-D102), EXCEDRİN için herhangi bir iyileşmeye kadar geçen süre 13.8 dakika olup bu değer plasebo için 60 dk'dan daha uzun olmuştur. Beş etki başlangıcı çalışmasında da (133-01-99, HDP-D102, HDP-H100, HDP-H200, HDP-H201), EXCEDRİN tedavisi uygulanan deneklerdeki PAR skoru, dozlama sonrası 30. dakikada plasebo uygulanan deneklerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

#### Asetilsalisilik asit

Oral uygulamayı takiben genellikle hızla ve tamamen emilir.

Daha çok gastrointestinal kanal, karaciğer ve kanda hidrolize edilerek salisilata dönüştürülür. Salisilat ise başlıca karaciğerde metabolize edilir.

#### Parasetamol

Emilim: Parasetamol gastrointestinal sistemden kolayca emilir ve plazma pik konsantrasyonlarına uygulamadan 30 dakika ila 2 saat sonra ulaşılır.

Dağılım: Normal terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine bağlanma oranı önemsizdir ancak konsantrasyonlarla birlikte yükselmektedir.

Bivotransformasyon ve eliminasyon: Karaciğerde metabolize edilir ve glukuronid ve sülfat konjugatları olarak büyük ölçüde idrar ile atılır. %5'inden daha düşük bir bölümü değişmemiş ilaç olarak atılır. Eliminasyon yarı ömrü 1-4 saat arasında değişir.

Parasetamolün doz aşımını takiben, karma fonksiyonlu oksidazlar ile karaciğerde çok düşük miktarlarda üretilen ve karaciğer glutasyonu ile konjugasyon yoluyla detoksifiye edilen bir minor hidroksile metabolit birikebilir ve karaciğer hasarına neden olabilir.

### **Kafein**

#### **Emilim:**

Kafein oral uygulamayı takiben tamamen ve hızla emilir. Açlık koşullarında pik plazma konsantrasyonlarına dozdan 5–90 dakika sonra ulaşılır.

#### **Dağılım:**

Kafein tüm vücut sıvılarına dağılır. Kafeinin ortalama plazma proteinlerine bağlanma oranı %35'dir.

#### **Biyotransformasyon:**

Presistemik metabolizmaya dair bir kanıt yoktur. Yetişkinlerde eliminasyon hemen hemen tamamen karaciğerde metabolizasyon yoluyla olur.

#### **Eliminasyon:**

Yetişkinlerde eliminasyon hızında belirgin bireysel farklılıklar oluşur. Plazma eliminasyon yarı ömrü 1,9-12,2 saat arasında değişmekle birlikte ortalama 4,9 saattir.

Kafeinin yaklaşık tamamı oksidasyon, demetilasyon ve asetilasyon ile metabolize olur ve idrar ile atılır. En önemli metabolitleri 1-metilksantin, 7-metilksantin ve 1,7-dimetilksantindir (paraksantin). Minör metabolitler 1 metilürik asit ve 5-asetilamino-6-formilamino-3-metilurasildir (AMFU).

### **Kombinasyon**

EXCEDRIN üç etkin maddenin kombinasyonu olduğu için, her birinin miktarı düşüktür. Bu nedenle eliminasyon prosesinin doygunluğu ve buna bağlı artan yarı ömür ve toksisite riski söz konusu değildir. Farmakokinetik özelliklerinde de açıklandığı gibi her üç etkin maddenin emilimi hızlıdır. Herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Asetilsalisilik asit/parasetamol/kafein kombinasyonu ile elde edilen klinik öncesi veriler herhangi bir sinerjistik akut toksisite göstermemiştir.

#### **Asetilsalisilik asit**

Kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde asetilsalisilik asit için oral uygulamadaki akut toksisitesi (DL<sub>50</sub>) 920-4000 mg/kg'dır. Toksisitenin en önemli belirtileri hemoraj ve gastrik ülser olmuştur. Asetilsalisilik asit için elde edilen klinik olmayan veriler çok yüksek dozlar dışında



mutajenik olmadığını ve karsinojenik olmadığını göstermektedir. Asetilsalisilik asitin fertilité üzerine etkisi bildirilmemiştir. Maternal toksik dozlarda fetotoksik ve teratojenik potensiyeline dair kanıtlar bulunmaktadır.

#### Parasetamol

Parasetamol ile ilgili mevcut klinik olmayan veriler, parasetamolün teratojenik, mutajenik ve karsinojenik olmadığı göstermektedir. Kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde oral uygulamadaki akut toksisitesi (DL<sub>50</sub>) 760-3900 mg/kg'dır. Toksisitenin en önemli belirtileri karaciğer lezyonlarıdır. Doz aşımı ciddi hepatotoksisiteye yol açabilir.

#### Kafein

Kemirgen ve kemirgen olmayan türlerde oral uygulamadaki akut toksisitesi (DL<sub>50</sub>) 155-2300 mg/kg'dır. Toksisitenin en önemli belirtileri santral sinir sistemi ve kardiyovasküler değişikliklerdir. Klinik olmayan veriler kafeinin mutajenik ve karsinojenik olmadığını göstermektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Hidroksipropilselüloz, mikrokristalin selüloz, stearik asit, hipromeloz, titanyum dioksit (E171), propilen glikol, benzoik asit, karnauba mumu.

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

24 tablet içeren PVC/PCTFE(Aklar)/PVC-Alüminyum folyoda, orijinal kutuda

### **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 Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy-İstanbul

Tel : +90 216 560 10 00

Faks : +90 216 482 64 06

**8. RUHSAT NUMARASI**

247/30

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

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2012

Son ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

SPC Haziran 2011