KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KUİFLEX® 200mg / 200mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
Bir film tablet, 200 mg fenprobamat ve 200 mg parasetamole eşdeğer 208,33 mg parasetamol DC içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) : <5 g
Gün batımı sarısı FCF (E110)
Ponceau 4R kırmızısı (E124)

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Sarı renkte, bikonveks, yuvarlak film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Kas spazmının neden olduğu ağrılı durumlarda spazmın giderilmesi ve ağrının hafifletilmesi amacıyla kullanılır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Hekim tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde; erişkinlere günde 3 defa 2 adet verilir. Ağrının fazla olduğu vakalarda günde 4 kez 2 tablet verilir. İdame dozu günde 3 kez birer tablettir.

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

Uygulama şekli:
KUİFLEX® sadece oral yoldan uygulanır.
Film tabletler tok karnına alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek / Karaciğer yetmezliği:
KUİFLEX® ağır böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0Z1AxS3k0SHY3YnUyZ1AxSHY3

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Mental fonksiyonlara etkisi ve sinir sistemine etkileri nedeniyle, yaşlılardaki kullanım dozu ve süresi doktor tarafından belirlenmelidir. Yaşlılarda, erişkinlerde kullanılan mutad dozun yarısı aşılmamalıdır.

4.3.Kontrendikasyonlar

Bileşimindeki etkin maddelere veya türevlerine karşı aşırı duyarlılığı bulunanlarda, gebelerde ve emzirenlerde, çocuklarda, miyasteni gravis'te, genetik kökenli glukoz-6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, porfiride, solunum yetmezliğinde ve solunum depresyonunda kontrendikedir. Parasetamol ağır böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KUİFLEX® genellikle iyi tolere edilmekle birlikte anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.

KUİFLEX® ağrılı durumlarda hekime danışmadan 10 günden fazla kullanılmamalıdır.

Parasetamolü ilk defa 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 ölümle sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Parasetamol, akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur. Karaciğer nekrozu parasetamolün aşırı dozunda ortaya çıkan doza bağlı bir komplikasyondur. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir. Protrombin zamanı uzayabilir. Ancak klinik semptomlar doz uygulanmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir. Parasetamol, erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir, alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Bir seferde 10 g'ın üzerinde parasetamol alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

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

KUİFLEX®'in oral antikoagülanlarla birlikte uzun süre kullanılması sakıncalıdır. Yüksek dozda barbiturat aşrı dozuna bağlı semptomlara benzer belirtilere yol açabilir.

Mutad dozda uzun süreli veya yüksek dozda kısa süreli kullanımında bağımlılık yapabileceği riski göz önünde bulundurulmalıdır.

KUİFLEX® renklendirici olarak gün batımı sarısı FCF ve ponceuau 4R kırmızısı içerir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

KUİFLEX® laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaları bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0Z1AxS3k0SHY3YnUyZ1AxSHY3

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanıldığında parasetamolün emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir;

Abakavir sülfat, Lamivudin, Zidovudin: Nötropeni ve parasetamole bağlı toksisite (hepatotoksisite),
Asenokumarol: Antikoagulan etkililiğinde artış,
Busulfan: Busulfan klerensinde azalma,
Karbamazepin: Parasetamole bağlı hepatotoksisite riskinde artış,
Kloramfenikol: Kloramfenikole bağlı toksisite (kusma, hipotansiyon, hipotermi),
Kolestiramin: Parasetamol etkililiğinde azalma,
Diflunisal: Parasetamole bağlı toksisite riskinde artış (hepatotoksisite),
Eksenatid: Parasetamolün biyoyararlanımında azalma,
Fenoldopam: Fenoldopam serum konsantrasyonunda artış,
Fosfenitoin: Parasetamolün etkililiğinde azalma ve hepatotoksisite riskinde artış,
Lamotrijin: Lamotrijin etkililiğinde azalma,
Metirapon: Parasetamole bağlı toksisite riskinde artış,
Fenitoin: Parasetamolün etkililiğinde azalma ve hepatotoksisite riskinde artış,
Rifambin, Isoniazid, Pirazinamid: Hepatotoksisite riskinde artış,
Sülfinpirazon: Parasetamole bağlı hepatotoksisite riskinde artış,
Varfarin: Kanama riskinde artış.

Karaciğer enzimlerinin sentezini artıran ilaçların (fenobarbital, fenitoin, glutetimid, karbamazepin, rifampisin), parasetamol ile birlikte kullanılması sonucu parasetamolün toksik metabolitleri artar. Oral antikoagülanlarla birlikte uzun süre kullanılması sakıncalıdır. Parasetamol, zidovudinin hematolojik toksisitesini artırabilir. Parasetamol ile birlikte kloramfenikol uygulanması, kloramfenikol'un serum seviyesini yükseltebilir. Oral kontraseptifler parasetamolün hepatik metabolizmasını etkiler, klerensini artırır, eliminasyon yarılanma ömrünü azaltır.

Fenprobamat, alkol veya diğer santral sinir sistemi depresanları ve psikotropik ilaçlar ile birlikte kullanıldığında santral depresan etki artabilir. Karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olabileceğinden teorik olarak varfarin gibi oral antikoagülanların metabolizmasını değiştirebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimleri özel popülasyonlar üzerinde incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon
Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimleri özel popülasyonlar üzerinde incelenmemiştir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
KUİFLEX®'in gebelik veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. KUİFLEX® kullanması gerekenler uygun bir kontrasepsiyon yöntemi ile gebelikten korunmalıdır.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0Z1AxS3k0SHY3YnUyZ1AxSHY3

Gebelik dönemi
KUİFLEX® gebeliğin birinci trimesterinde kullanılmamalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde KUİFLEX®'in yarar/zarar oranı hekim tarafından değerlendirilmeli, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
KUİFLEX® laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Erkek sıçanlara 30 gün boyunca 500 veya 1000 mg/kg/gün dozunda oral parasetamol uygulandığında, tek dozları takiben herhangi bir etki görülmezken, 30 günlük uygulamada her iki dozda da fertilitede libido, seksüel güç ve performans noksanlığı, oligospermi, sperm motilitesinde ve spermin fertilizasyon potansiyelinde azalma gibi olumsuz etkiler görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KUİFLEX® fiziksel ve mental performansı azaltabileceğinden, araba kullananlar ile yüksekte ve dikkat gerektiren hassas işlerde çalışanlarda kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

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

Fenprobamata bağlı görülebilen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları (anafilaksi, anjiyonörotik ödem)

Sinir sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Uyku hali, yorgunluk, halsizlik, parestezi, anksiyete, baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, titreme, üşüme, ateş,

Göz hastalıkları:
Bilinmiyor: Görme bozukluğu,

Gastrointestinal hastalıklar:
Bilinmiyor: Bulantı, kusma, ishal, stomatit, proktit,

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın: Alerjik deri reaksiyonları (ürtiker, kaşıntılı makülopapüler döküntü, eritem)

Alerjik deri reaksiyonları ilacın kesilmesi ile geçer.

Böbrek ve İdrar Hastalıkları:
Bilinmiyor: Oligüri, anüri,

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0Z1AxS3k0SHY3YnUyZ1AxSHY3

Parasetamole bağlı görülebilen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Agranülositoz, Trombositopeni, lökopeni, hemolitik anemi

Bağışıklık Sistemi Hastalıkları
Bilinmiyor: Bronkospazm (Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastalarda)

Hepatobiliyer hastalıklar:
Bilinmiyor: Karaciğer nekrozu (Aşırı doza bağlı)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

10 g'dan fazla parasetamol alan yetişkinlerde toksisite olasılığı vardır. Dahası, doz aşımının zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda doz aşımını takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol doz aşımında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. ^{14}C-aminopirinden sonra $^{14}CO_2$ itrahında azalma bildirilmiştir. Bu bilgiler; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran maddenin doz aşımı ile karaciğer hücre hasarıyla ilişkilendirilir. Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tubüler 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 tubüler nekroz oluşabilir. Doz aşımında parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut doz aşımına ilaveten, parasetamolün günlük aşın miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler: Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin süresi 12-48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 - 6 gün görülmeyebilir.

Tedavi: Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol doz aşımı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metiyonin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjuge edilmişse metiyonin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları doz aşımını takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle hepatotoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metiyonin veya intravenöz N- asetilsistein) kan parasetamol

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asıl ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0Z1Ax33k0SHY3YfiUyZ1AxSHY3

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 doz aşımını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirebilir.

Fenprobamat doz aşımı olgularında konservatif tedavi ile sağkalım mümkün olmuştur. Meprobamat doz aşımındakine benzer şekilde hemoperfüzyon uygulanması düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Miyorelaksan, analjezik.
ATC Kodu: M03BA51
Fenprobamat sedatif etkisi hafif olan bir kas gevşeticidir. Miyorelaksan etkisi merkezi sinir sistemi yolu iledir. Beyin sapı ve medulla spinalis'de nöronlar arası oluşan polisinaptik refleksleri inhibe eder. Kas tonusu artışına ve kramplara bağlı ağrılarda etkilidir. Parasetamol etkili bir analjezik ve antipiretiktir. Parasetamol terapötik etkinliğini santral sinir sisteminde siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Fenprobamat: Fenprobamat gastrointestinal kanaldan emilmektedir. 2,4 g oral fenprobamat alımını takiben 2 saat içinde plazma pik seviyesi 13 mikrogram/ml olmaktadır.

Parasetamol: Parasetamol gastrointestinal kanaldan hızla **ve** hemen hemen tamamı emilir. Oral uygulamayı takiben biyoyararlanım %60 - 98 oranındadır.

Dağlım:

Fenprobamat: Fenprobamat kan proteinlerine %80,5 oranında bağlanmaktadır.

Parasetamol: Parasetamol hızlı ve eşit şekilde vücut dokularında dağılım gösterir. Kandaki parasetamolün yaklaşık %25'i plazma proteinlerine bağlanır. Parasetamol plasenta ve kan- beyin bariyerini geçer. Parasetamolün dağılım hacmi 1 - 2 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Fenprobamat: Fenprobamat karaciğerde oksidatif biyotransformasyonla benzoik aside dönüşür.

Parasetamol: Parasetamolün ana metabolitleri glukuronik asit ve sülfat konjugatıdır.
Parasetamol temel olarak karaciğerde glukronid ve sülfat konjugasyonu, sitokrom P450 (CYP450) enzimiyle gerçekleşen oksidasyon sonucu metabolize olur.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0Z1AxS3k0SHY3YnUyZ1AxSHY3
Elimination

Fenprobamat: Fenprobamat, değişmemiş olarak %7, metabolitleri olarak da %76 oranında idrarla atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 8 saattir. Parasetamolün etkisi çabuk başlar. Alınan dozun %85'i konjüge halde idrarla atılır.

Parasetamol: Parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1,25-3 saattir. Parasetamol idrarla temel olarak glukronid şeklinde, az miktarda da sülfat konjugatları, merkaptürik asit ve değişmemiş ilaç olarak atılır. Parasetamol dozunun yaklaşık %85'i serbest veya konjuge halde, uygulamayı takiben 24 saat içinde atılır. Parasetamolün renal klirensi 13,5 L/ saat'dir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fenprobamat:

Meprobamat ile karşılaştırmalı olarak saptanan farmakodinamik etkilere göre fenprobamat aşağıdaki tesirlere sahiptir:

a) fındık farelerinde merak davranışını ve saldırganlığı meprobamat'tan daha zayıf bir şekilde inhibe eder,
b) polisinaptik omurilik reflekslerini daha güçlü ve spesifik olarak inhibe eder,
c) striknin konvülsiyonlarını meprobamat'tan daha kuvvetli olarak inhibe eder,
d) pentilentetrazol konvülsiyonlarını önleyici etkisi meprobamat'tan daha zayıftır,
e)tavşanlardaki adale gevşetici etkisi daha güçlüdür,
f)tavşanlarda limbik sistemin elektriksel olarak stimüle edilmesiyle oluşan uyanıklık reaksiyonunu inhibe edici etkisi meprobamat'tan daha zayıftır.

Bu etkiler bakımından fenprobamatın daha ziyade retikülospinal sinir yolaklarını ve spinal entegrasyonu inhibe ettiği, buna karşın meprobamat'ın etki bölgesinin daha ziyade supraspinal (asendan retiküler, talamokortikal ve limbik sistemler) olduğu sonucu çıkartılmaktadır.

Sıçanlar üzerinde yapılan 6 haftalık oral toksisite çalışmasında, hematoloji ve idrar değerlerinde anormallik görülmemiş, histopatolojik değişiklikler bulunmamıştır.

Tavşanlarda yapılan 3 aylık oral toksisite çalışmasında, davranış, büyüme oranı, kalp, jejunum, böbrekler, karaciğer, akciğerler, dalak ve midenin hematolojik ve histolojik incelemelerine göre, fenprobamat kullanılanlar ile kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır.

Kediler üzerinde yapılan 6 haftalık oral hematoloji çalışmasında, fenprobamatın yüksek dozlarında vücut ağırlığında hafif azalma ve musküler koordinasyonda bozukluk meydana gelmiştir.
Köpekler üzerinde yapılan 6 haftalık artan doz oral toksisite çalışmasında, test hayvanlarının tümünde çalışma boyunca sık kusmadan kaynaklanan hafif kilo kaybı oluşmuştur. Testler boyunca karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında anlamlı hiçbir değişiklik görülmemiştir.

Parasetamol:

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0Z1AxS3k0SHY3YnUyZ1AxSHY3

Akut doz toksisite:
LD_{50} (mg/kg) değerleri:

Türler	*Oral*	*İntramusküler*	*Subkutan*
Sıçan (1 günlük)	-	-	>600,<700
Sıçan	2680-3100	>600	-
Fare	-	536-891	-
Hamster	630-770	>300, <548	-
Tavşan	2640-2800	-	-
Köpek	1180-1450	>66	-

Subakut toksisite (sıçan): 13 gün boyunca <1000 mg/kg/gün oral veya 30 gün boyunca <100 mg/kg/gün dozda intramusküler uygulamada mortalite oranında veya nekropsi bulgularında farklılık gözlemlenmemiştir.

Kronik toksisite (sıçan): 28 hafta boyunca 200 mg/kg/gün dozunda (oral gavaj) uygulandığında sıçanların ağırlık kazançları, patoloji veya karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer histolojilerinde bir değişiklik görülmemiştir.

Subakut toksisite (köpek): 4 hafta boyunca 20 ve 63 mg/kg/gün dozunda intramusküler uygulamasını takiben mortalite oranında, laboratuvar ve nekropsi bulgularında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Akut nefrotoksisite (sıçan): 2000 - 7000 mg/kg doz aralığında tek doz uygulamadan sonra renal tubüler lezyonlar meydana gelmiştir.

Kronik nefrotoksisite (sıçan, tavşan ve köpek): 13-40 hafta boyunca 50 - 400 mg/kg/gün doz aralığında uygulanmasının ardından renal anomali, interstisyal nefrit veya papiller nekroz meydana gelmemiştir.

Hayvanlar üzerine yapılan çeşitli karsinojenite çalışmaları sonucunda parasetamolün karsinojenik potansiyeli ile ilgili veri elde edilememiştir.

Genotoksisite: Ames testinde parasetamolün S9'lu veya S9'suz ortamda *Salmonella typhimurium* suşlarından TA100, TA1535, TA1537 veya TA98'e karşı mutajenik olmadığı saptanmıştır. S9'lu veya S9'suz ortamda Çin hamsterlerinde yapılan sitogenetik testlerde kardeş kromatid değişimine ve kromozomal anomaliye neden olmuştur.

Reprodüktif sisteme etkileri ve teratojenite (sıçan): 600 mg/kg/gün dozunda erkek sıçanlara çiftleşmenin 60 gün öncesinden, dişi sıçanlara ise çiftleşmenin 14 gün öncesinden gebeliğin sonuna kadar diyet ile birlikte verildiğinde gebelik veya yeni doğan yavrular üzerinde bir etki görülmemiştir.

Erkek ve dişi farelere 14 hafta boyunca 0, 357, 715 ve 1430 mg/kg/gün dozunda diyetle birlikte verilmesinden sonra 357 ve 715 mg/kg/gün dozlarında üreme parametreleri üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmezken, 1430 mg/kg/gün dozunda her çiftleşme sonunda meydana gelen yavru sayısında azalma, dişi ve erkek farelerin kilo kazançlarında azalma, düşük doğum ağırlığı, F1 jenerasyonunun sakatlık oranında artış ve F1 jenerasyonundaki erkek farelerde epididimal sperm anomalileri meydana gelmiştir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asıl ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 153k0Z1Ax53k05HVGYHoyZ1Ax5H13

Erkek sıçanlara 30 gün boyunca 500 veya 1000 mg/kg/gün dozunda oral uygulamada tek dozları takiben herhangi bir etki görülmezken, 30 günlük uygulamada her iki dozda da fertilitede libido,

seksüel güç ve performans noksanlığı, oligospermi, sperm motilitesinde ve spermin fertilizasyon potansiyelinde azalma gibi olumsuz etkiler görülmüştür.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Stearik asit
Kolloidal silikondioksit
Sodyum lauril sülfat
Prejelatinize nişasta

Kaplama içeriği:
Talk
Opadry II 31F22647 Sarı (laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı), hidroksi propil metil selüloz, kinolin sarısı, titanyum dioksit, makrogol, gün batımı sarısı FCF, ponceu 4R kırmızısı)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

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

PVC ve alüminyum folyodan oluşan blister, ambalaj büyüklüğü: 40 film tablet

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri "ne uygun olarak İmha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No.4
34467 Maslak/ Sarıyer/ İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0Z1AxS3k0SHY3YnUyZ1AxSHY3

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.02.1989
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0Z1AxS3k0SHY3YnUyZ1AxSHY3