

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASE-COLD® 120 mg+50 mg+1 mg/5 mL pediatrik şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 5 mL (1 ölçek) şurup;

Etkin maddeler:

Parasetamol	120 mg
Oksolamin sitrat	50 mg
Klorfeniramin maleat	1 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (%70) (E420)	847,5 mg
Monopropilen glikol	833,5 mg
Sodyum benzoat (E211)	5,68 mg
Sodyum sakkarin (E954)	3,50 mg
Sodyum siklamat	25,00 mg
Ponso 4R (E124)	0,25 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup.

Pembe renkli, aromatik kokulu şurup.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ASE-COLD; üst solunum yolları akut enfeksiyonlarının semptomatik tedavisinde endikedir.

Analjezik, antipiretik, antihistaminik ve antitüssif etkiye sahip kombinasyon preparatıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde önerilmediği takdirde aşağıdaki şekilde kullanılır;

Yaş	Günlük doz	Maksimum günlük doz
6-12 yaş	1 x 5 mL – 10 mL (1 ölçek – 2 ölçek), 6–8 saatte bir (günde 3 - 4 kere)	8 x 5 mL (1 ölçek), 24 saat günlük maksimum doz 8 ölçektir (40 mL).

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar	1 x 10 mL – 15 mL (2 ölçek – 3 ölçek), 6 – 8 saatte bir (günde 3 - 4 kere)	12 x 5 mL (1 ölçek), 24 saat Günlük maksimum doz 12 ölüektir (60 mL).
--------------------------------------	--	---

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:

ASE-COLD, ağızdan alınır.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve Karaciğer yetmezliğı:

Hafif-orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popölasyon:

6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

6-12 yaş grubunda ancak hekim uygun gördüğü takdirde kullanılabilir.

Geriatrik popölasyon:

Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur fakat herhangi bir hastalığın eşlik ettiğı durumlarda doz ve dozlam sıklığı uygun bir şekilde azaltılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

ASE-COLD aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- İlacın içindeki etkin maddeler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- 6 yaş altındaki çocuklarda
- Şiddetli karaciğer (Child-Plugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliğı olan hastalarda
- Monoamin oksidaz inhibitörü ile tedavi olanlarda (ASE-COLD kullanımından önceki 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil) / RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir.
- Miksiyon sonrası mesanede bir miktar idrarın kaldığı, prostat adenomu
- Mesane boynunda obstrüksiyon
- Piloroduodenal obstrüksiyon
- Akciğer hastalıkları (astım dahil)
- Epilepsi
- Dar açılı glokom

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Şiddetli böbrek yetmezliğı 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 diğcr 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.

- ASE-COLD, parasetamol içermektedir. Parasetamol içeren başka ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır. Parasetamol içeren diğer ürünlerle birlikte eşzamanlı kullanımı doz aşımına yol açabilir.
- Parasetamölü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında 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 jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.
- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 10 ml/dk) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.
- Bir yıl boyunca günlük terapötik parasetamol dozları alan bir hastada hepatik nekroz ve daha kısa süreli olarak aşırı doz kullanan bir hastada karaciğer hasarı bildirilmiştir. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir ve protrombin zamanı uzayabilir. Ancak klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.
- Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.
- Yetişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Hepatotoksisite riskinden ötürü parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child Pugh kategorisi < 9) olan hastalar, parasetamölü dikkatli kullanmalıdırlar.
- Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.
- Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eş zamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.
- Glutatyon düzeyi azalmış hastalarda (örneğin sepsis) parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini arttırabilir.
- Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.
- Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.
- Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve

daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanılmalıdır.

- Hematopoetik disfonksiyon durumunda dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması gibi önlemler alınmalıdır.
- Astım, kronik rinit ve kronik ürtikeri olan ve özellikle antiinflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Duyarlı kişilerde propifenazon ve parasetamol içeren ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anafilaktik şok bildirilmiştir.
- Orta düzeyde alkol ile birlikte eş zamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir.
- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksosite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.
- Parasetamol, oksolamin sitrat veya klorfeniramin maleat içeren diğer ilaçların ASE-COLD ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.
- 3 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması önerilir.
- Hipertiroidizm veya tiroid fonksiyon bozukluğu olanlarda
- Glokomu olanlarda
- Ciddi hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalığı olanlarda
- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) ve mesane fonksiyon bozukluğu olanlarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olanlarla birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda
- Bronşit, bronşektazisi olanlarda
- Şurup alımı ağız boşluğunda geçici olan hafif hipesteziye sebep olabilir.
- ASE-COLD, özellikle midesi hassas olanlarda yemekten sonra verilmelidir.
- Kemik iliğinde işlev bozukluğu olanlarda

Çocuklar ve yaşlılar nörolojik antikolinerjik yan etkilerine ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik gibi).

- Bu tıbbi ürün her 5 mL'sinde (1 ölçek) 847,5 mg sorbitol %70 (E420) ihtiva eder. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin birlikte uygulanması ve sorbitolün (veya früktozun) diyetle alımı ile oluşan aditif etki dikkate alınmalıdır. Oral kullanım amaçlı tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği oral kullanım amaçlı birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir. Kalıtsal fruktoz intoleransı olan hastalara bu ilaç verilmemelidir/hastalar bu ilacı almamalıdır. 140 mg/kg/gün üzeri dozlarda sorbitol gastrointestinal rahatsızlığa ve hafif derecede laksatif etkiye neden olabilir.
- Bu tıbbi ürün her 5 mL'sinde (1 ölçek) 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".
- Bu tıbbi ürün her 5 mL'sinde (1 ölçek) 833 mg monopropilen glikol içerir. Propilen glikolün hayvanlarda ve insanlarda üreme ve gelişimsel toksisiteye neden olduğu gösterilmemiş olsa da, fetüse geçebilir ve anne sütünde bulunmuştur. Sonuç olarak, propilen glikolün hamile veya emziren hastalara uygulanması vaka bazında değerlendirilmelidir. Renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastaların tıbbi olarak izlenmesi gerekir çünkü renal disfonksiyon

(akut tubuler nekroz), akut renal yetmezlik veya karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli advers etkiler propilen glikol ile ilişkilendirilmiştir.

- ASE-COLD'un içeriğinde bulunan ponso 4R (E124), alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.
- Bu tıbbi ürünün her 5 mL'sinde (1 ölçek) 5,68 mg sodyum benzoat (E211) ihtiva eder. Albuminden ayrılmasından sonra bilirubinemide artış yenidoğan sarılığını arttırabilir ki bu da kerniktorus (beyin dokusunda konjüge olmayan bilirubin birikimi) gelişimine neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol:

- Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha geç ortaya çıkmasına neden olabilir.
- Metoklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.
- Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin vb.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla eş zamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.
- Hepatik mikrozomal enzimleri indükleyen antikonvülsanlar veya oral kontraseptifler gibi ilaçların kullanımı, parasetamolün metabolize olma ölçüsünü artırarak ilacın plazma konsantrasyonlarında azalmaya ve hızlı eliminasyon hızına yol açabilir.
- Aşırı dozda parasetamol alan bir hastada bildirilen akut pankreatite kronik alkol alımı katkıda bulunmuş olabilir. Akut alkol alımı kişinin yüksek parasetamol dozları metabolize etme becerisini azaltabilir; parasetamolün plazma yarılanma ömrü uzayabilir.
- Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla bu ilacın toksisite riskini artırabilir.
- Parasetamol (veya metabolitleri), K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, "uluslararası normalleştirilmiş oran" (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı, oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.
- 5-hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim ile parasetamolün analjezik etkisini tamamen baskılayabilir.
- Parasetamol ve azidotimidin (AZT- zidovudin) eş zamanlı kullanılması nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.
- Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır.
- 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).

- Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.
- St. John's Wort (Hypericum perforatum-sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.
- Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Oksalamin sitrat:

- Antikoagülan ilaçlarla tedavi görenler, ASE-COLD kullanmadan önce doktora danışmalıdır.

Klorfeniramin maleat:

- Klorfeniramin santral etkili ilaçların (sempatomimetikler, antidepresanlar) etkilerini artırabilir.
- Alkol, barbitüratlar, hipnotikler, opioid analjezikler, anksiyolitikler ve antipsikotikler gibi santral sinir sistemi depresanlarının etkilerini artırabilir. Atropin, trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörlerinin antimuskarinik etkilerini artırabilir.
- Klorfeniraminin hipnotik veya anksiyolitik ilaçlarla eş zamanlı kullanımı sedatif etkilerde artışa neden olabilir; bu nedenle klorfeniramini bu ilaçlar ile eş zamanlı olarak almadan önce tıbbi tavsiye alınmalıdır.
- Klorfeniramin, fenitoin metabolizmasını inhibe eder, bu nedenle fenitoin toksisitesine neden olabilir.
- Antihistaminikler derideki histamin yanıtını baskılayabileceği için alerji testleri yapılmadan birkaç gün önce kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

ASE-COLD'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

ASE-COLD gebelik döneminde yalnızca doktor tavsiyesi ile ilacın risk/fayda oranı göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde hekim tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

Klorfeniramin maleat anne sütüne önemli miktarda geçer; bu düzeyde ilacın bebek için zararlı etki oluşturduğu bilinmemekle beraber kullanılmaması önerilir. Klorfeniramin maleat ve diğer antihistaminikler laktasyonu inhibe edebilir.

ASE-COLD, eğer hekim ilacın emziren anneye sağlayacağı yararın, emzirilen bebek üzerindeki riskini haklı göstereceğine inanıyorsa dikkatle kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

ASE-COLD'un üreme yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ASE-COLD uyuşukluğa, bazı hastalarda ise baş dönmesi veya somnolansa neden olabilir. Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Sedatif etkisi nedeniyle araç ve makine kullanmayı olumsuz yönde etkileyebilir. Uyku hali, trankilizanlar ve alkollü içeceklerin kullanımıyla artabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Belirtilen istenmeyen etkiler, aşağıdaki kurala göre sınıflandırılmıştır:

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).

Parasetamolün istenmeyen etkileri genellikle hafiftir. 10 g'ın üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

SİSTEM ORGAN SINIFI	Advers reaksiyonlar	SIKLIK		
		Parasetamol	Oksolamin	Klorfeniramin
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon	Yaygın		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemolitik anemi			Bilinmiyor
	Trombositopeni	Çok seyrek		
	Agranülositoz	Çok seyrek		
	Kan diskrazisi			Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyonlar			Bilinmiyor
	Anaflaktik şok	Çok seyrek		
	Alerji testi pozitif ²	Çok seyrek		
	İmmün trombositopeni ³	Çok seyrek		

	Anjiyoödem	Seyrek		Bilinmiyor
	Anafilaktik reaksiyonlar			Bilinmiyor
	Erupsiyon	Seyrek		
	Ürtiker	Seyrek		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi			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.			Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Konfüzyon ⁴			Bilinmiyor
	Eksitasyon ⁴			Bilinmiyor
	İritabilite ⁴			Bilinmiyor
	Depresyon			Bilinmiyor
	Kabuslar ⁴			Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın		Yaygın
	Baş dönmesi	Yaygın		Yaygın
	Somnolans	Yaygın		Çok yaygın
	Parestezi	Yaygın		
	Konsantre olamama			Yaygın
	Sedasyon			Çok yaygın
	Koordinasyon bozukluğu			Yaygın

Göz hastalıkları	Bulanık görme			Yaygın
	Çocuklarda optik illüzyon vakaları		Yaygın olmayan	
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus			Bilinmiyor
	Denge bozukluğu	Yaygın olmayan		
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi			Bilinmiyor
	Palpitasyon			Bilinmiyor
	Aritmi			Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon			Bilinmiyor
	Purpura	Çok seyrek		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın		
	Bronkospazm ¹	Çok seyrek		
	Bronşiyal sekresyonda kalınlaşma			Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Yaygın	Seyrek	Yaygın
	Kusma	Yaygın	Seyrek	Bilinmiyor
	Dispepsi	Yaygın		Bilinmiyor
	Flatulans	Yaygın		
	Karın ağrısı	Yaygın		Bilinmiyor
	Konstipasyon	Yaygın		
	Gastrointestinal kanama	Yaygın olmayan		
	Diyare	Yaygın		Bilinmiyor
	Ağız kuruluğu			Yaygın
	Mide yanması		Seyrek	
	Bağırsak hareketlerinde artma		Seyrek	
Hepatobiliyer hastalıklar	Hepatik disfonksiyon	Çok seyrek		
	Sarılık dahil hepatit			Bilinmiyor
	ALT üst sınırın üstünde	Çok yaygın		
	ALT üst sınırın 1.5 katı	Yaygın		
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Deri döküntüsü	Seyrek		Bilinmiyor
	Kaşıntı	Seyrek		
	Ürtiker	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
	Alerjik ödem	Seyrek		

	Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis	Seyrek		
	Eritema multiforme	Seyrek		
	Stevens-Johnson sendromu	Seyrek		
	Toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)	Seyrek		
	Eksfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar			Bilinmiyor
	Fotosensitivite			Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas seğirmesi ve inkoordinasyonu			Bilinmiyor
	Kas zayıflığı			Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Papiller nekroz	Bilinmiyor		
	Üriner retansiyon			Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Halsizlik			Yaygın
	Göğüs sıkışması			Bilinmiyor
	Ağız mukozasında geçici his azalması		Çok seyrek	
	Yüz ödemi	Yaygın		
	Periferik ödem	Yaygın olmayan		
	Ateş	Çok seyrek		
	Asteni	Çok seyrek		
Cerrahi ve tıbbi prosedürler	Post-tonsillektomi kanaması	Yaygın olmayan		
	Post-ekstraksiyon kanaması	Yaygın		

¹Bronkospazm: Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülür

²Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erupsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15,5'inde pozitifdir.

³İmmun trombositopeni: Parasetamol ve parasetamol sülfat varlığında antikorlar trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptörlerine bağlanır. Parasetamol tedavisinin kesilmesi parasetamolün plasebo ve nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar ile karşılaştırıldığı 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında istenmeyen etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir. Parasetamol ile nonsteroidal antiinflatuvar ilaçları karşılaştırıldığı 2100 hastayı kapsayan ikinci bir literatür taramasında parasetamol grubunda ilacın etkisinin yetersiz olması nedeniyle tedaviyi bırakma daha sık gözlenmiştir. Parasetamol tedavisi gören her 10 hastadan biri tedaviyi yarıda kesmiş, ayrıca her 15 hastadan biri ilacın etkisini yetersiz bulduğu için tedaviyi kesmiştir. NSAİİ'lar ile karşılaştırıldığında istenmeyen etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür. Klinik laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda

terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün istenmeyen etkileri ve laboratuvar değerlerindeki değişimler plasebonunkilerden farksız bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal değerlerdeki değişimler ilacın toksik dozlarda alındığını gösterir. İlaç toksik dozlarda alınmışsa aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) 24 saat içinde yükselmeye başlar ve 72 saat sonra doruğa erişir. Bunlardan herhangi birinin 1000 ünitenin üstüne yükselmesi hepatotoksisite için tanımlayıcıdır. Bunların yanı sıra bilirubin ve kreatinin yükselir, glukoz düşer. Arteriyel pH'nın 7,3'ün altına düşmesi, kreatininin 3,4 mg/dL'nin üstüne çıkması, protrombin zamanının 100 saniyeden fazla uzaması ve serum laktat düzeyinin 3,5 milimol/L'nin üstüne çıkması prognozun iyi olmadığını gösteren belirtilerdir. Parasetamolün advers ve toksik etkilerine karşı cinsiyet, ırk, boy, ağırlık, vücut yapısı, yaşam şekli ve yerine bağlı duyarlılık farkları bildirilmemiştir. Bunların dışında parasetamolün toksik etkilerine karşı duyarlılığı arttıran risk faktörleri ilaç etkileşimleri bölümünde yer almaktadır (bkz. bölüm 4.5).

6 yaşından küçük çocuklar, parasetamolün toksik etkilerine daha az duyarlıdır. Bunda glutatyon rezervlerinin ve detoksifikasyon hızının yüksek olmasının rolü olduğu ileri sürülmüştür.

Yaklaşık bir yıl süreyle parasetamolün günlük terapötik dozlarını alan bir hastada kronik hepatik nekroz bildirilmiştir ve daha kısa periyotlarla aşırı miktarların günlük alımı ile karaciğer hasarı rapor edilmiştir. Kronik aktif hepatiti olan bir hasta grubu üzerinde yapılan değerlendirme, uzun süredir parasetamol kullananların karaciğer fonksiyonundaki anormallikler bakımından farklılıklar ortaya koymamıştır ve ayrıca parasetamol kesildikten sonra hastalık kontrolünde iyileşme olmamıştır.

⁴Çocuklarda ve yaşlılarda nörolojik antikolinerjik etkiler ve paradoksal uyarı (örneğin, enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik) görülme olasılığı daha fazladır.

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: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Parasetamol:

Parasetamol ile doz aşımını takiben gözlenen durumlarla ilgili deneyim, genellikle 24 ila 48 saat sonra karaciğer hasarına işaret eden klinik belirtilerin meydana geldiğini ve bunun 4 ila 6 gün sonra en yüksek düzeyine ulaştığına işaret etmektedir.

Parasetamol doz aşımı, karaciğer nakli ya da ölüme neden olabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Akut pankreatit genellikle hepatik fonksiyon bozukluğu ve karaciğer toksisitesi ile birlikte gözlenmiştir.

Yetişkinlerde 10 gram üzerinde kullanılması halinde toksisite gelişme olasılığı vardır. Eğer risk faktörleri mevcutsa (Bkz. aşağıda verilmiştir), 5 gram veya daha fazla parasetamol alınması karaciğer hasarına neden olabilir.

Risk faktörleri:

Eğer hasta,

- Karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon, rifampisin, St. John's Wort (Sarı kantaron) veya karaciğer enzimlerini indükleyen diğer ilaçlarla uzun dönem tedavi görüyorsa

Veya

- Düzenli olarak önerilen dozların çok üzerinde etanol tüketiyorsa

Veya

- Glutasyon depresyonu (örn. beslenme bozukluğu, sistik fibrozis, HIV enfeksiyonu, açlık, kaşeksi) olasılığı varsa

Aşırı dozun zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrektir. 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 fulminan karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptomlar ve belirtiler: Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının 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 içinde belirgin olmayabilir. Bu durum hepatomegali, karaciğer hassasiyeti, sarılık, akut karaciğer yetmezliği ve hepatik nekrozu içerebilir. Glukoz metabolizmasında anormallikler ve metabolik asidoz görülebilir. Kan bilirubini, hepatik enzimler, INR, protrombin zamanı, kan fosfat ve kan laktat değerlerinde artış olabilir. Ağır zehirlenmeler karaciğer yetmezliği, ensefalopati, hemoraji, hipoglisemi, serebral ödem ve ölüme kadar ilerleyebilir. Kasık ağrısı, hematüri ve proteinüri ile belirgin, akut tübüler nekrozla birlikte akut böbrek yetmezliği, karaciğer hasarı olmaksızın gelişebilir. Kardiyak aritmiler ve pankreatit raporlanmıştır.

Tedavi: Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için doz aşımı semptomları mevcut olmasa bile intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir.

Eğer doz aşımı 1 saat içinde olmuşsa aktif kömür ile tedavinin düşünülmesi gerekir. Oral alımı takiben 4. saatte veya daha sonra plazma parasetamol konsantrasyonunun ölçülmesi gerekir (daha önceki konsantrasyonlar güvenilir değildir).

Parasetamolün oral alımından sonraki 24 saate kadar N-asetilsistein ile tedavi kullanılabilir; bununla birlikte maksimum koruyucu etki, oral alımı izleyen 8. saate kadar elde edilir. Antidotun etkililiği bu süre sonrasında dik bir düşüş gösterir. İhtiyaç halinde hastaya, yaygın olarak kullanılan dozaj planı doğrultusunda intravenöz N-asetilsistein verilmesi gerekir. Eğer kusma sorunu yoksa hastane dışındaki uzak bölgelerde oral metionin uygun bir alternatif olabilir. Oral alımdan sonraki 24 saatin ötesinde ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu ile başvuran hastaların kontrolü konusunda NPIS ile görüşülmelidir.

Oksolamin sitrat:

Literatürde 600 mg alan 3,5 yaşındaki çocukta görülen baş dönmesi ve renk solgunluğunun tedavisiz iyileştiği; 1300 mg alan 16 aylık çocukta görülen baş dönmesi, kusma ve ajitasyonun sedatif ve analeptik tatbiki ile arızasız iyileştiği bildirilmiştir. Antidotu yoktur. Erkense mide boşaltılır, semptomatik ve eliminasyonu çabuklaştıracı tedavi uygulanır.

Klorfeniramin maleat:

Semptomlar ve belirtiler: Klorfeniraminin tahmini letal dozu 25-50 mg/kg vücut ağırlığı arasındadır. Sedasyon, SSS'nin paradoksal eksitasyonu, toksik psikoz, konvülsiyonlar, apne, antikolinergik etkiler, distonik reaksiyonlar ve aritmilerin de dahil olduğu kardiyovasküler kolaps doz aşımının semptom ve bulguları arasındadır.

Tedavi:

Kalp, solunum, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile sıvı ve elektrolit dengesine özellikle dikkat edilerek, semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

Oral yolla doz aşımı meydana gelmişse, eğer aktif kömüre bir kontraendikasyon yoksa ve yüksek doz hadisesi yakın zamanda meydana gelmişse (tedavi eğer ilk 1 saat içinde verilebilirse maksimal etki sağlanır) aktif kömür ile tedavi değerlendirilmelidir. Hipotansiyon ve aritmi dikkatlice tedavi edilmelidir. SSS konvülsiyonları i.v. diazepam ile tedavi edilebilir. Ciddi vakalarda hemoperfüzyon kullanılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Parasetamol, psikoleptikler hariç kombinasyonlar.

ATC Kodu: N02BE51

Etki Mekanizması

Parasetamol

Parasetamol, analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamolün terapötik etkilerinin, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Parasetamolün periferik siklooksijenaza oranla santral siklooksijenaz üzerine daha etkili inhibitör olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf antiinflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; inflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksitler içermesi ve bu hücrel peroksitlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

Klorfeniramin maleat

Klorfeniramin kuvvetli bir antihistamin (H1-antagonisti)'dir. Antihistaminikler, dokulardaki histamin H1-reseptör bölgelerinin kompetitif geriye döndürülebilir blokaj ile vücuttaki histaminin etkilerini azaltır veya ortadan kaldırırlar. Klorfeniramin ayrıca antikolinergik aktiviteye sahiptir.

Antihistaminikler; histamin, prostaglandinler ve lökotrienlerin salımını engellemede rol oynarlar ve inflamatuvar medyatörlerin migrasyonunu engelledikleri gösterilmiştir. Klorfeniraminin bir diğer etkisi ise düz kaslarda histaminin inhibisyonu ve buna bağlı olarak kapiller geçirgenliğin azaltılması, bunun da sonucunda alerji, anafilaksi gibi hipersensitivite reaksiyonlarındaki ödem ve kabarıklığın azalmasıdır.

Oksolamin sitrat

Oksolamin, antiinflamatuvar etkide bir ajandır. Öksürük, genellikle solunum yolları mukozasının enflamasyonu ve tahrişi sonucu ortaya çıkan bir belirtidir. Öksürüğü semptomatik olarak kesmekle esas tedavi yapılmış olmaz. Oksolamin, solunum yolları mukozasının enflamasyonu ile birlikte ona bağlı ateş, ağrı ve spastik iritasyonu ortadan kaldırır; mukolitik etkisi ile sekresyonları sulandırır; sonuç olarak öksürüğü sebebi ile birlikte tedavi eder. Etkisinin periferik olmasından dolayı oksolamin, merkezi öksürük kesicilere has yan etkilere (kabızlık, solunum depresyonu, baş dönmesi, sersemlik, alışkanlık) sebep olmaz; siliyer hareketleri inhibe etmez. Tolerans çok iyidir ve tedavi marjı geniştir; tedavi dozundan çok yüksek dozlarda dahi yan etkilere ve toksik reaksiyonlara sebep olmaz.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Parasetamol:

Emilim:

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince bağırsaklardan pasif difüzyon ile olur. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonu formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında meydana gelir. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımda tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımının uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanım 500 mg'lık dozdan sonra % 63 iken, 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yaklaşık % 90'a yükselir.

Dağılım:

Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0.95 l/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz. Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1.5-2.5 saat arasındadır. Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün % 10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon

ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Çocuklarda (3-10 yaş) ve yenidoğanlarda (0-2 gün) parasetamolün başlıca metaboliti parasetamol sülfattır.

Eliminasyon:

Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klirensi yaklaşık 5 mL/dak/kg'dır. Parasetamolün renal klirensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ye bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır. Parasetamolün total eliminasyon hızı açısından çocuklarla erişkinler arasında yaşla ilişkili bir farklılık yoktur.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri deposu tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler. Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal yetmezlikte farmakokinetik: 2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonu ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Hepatik yetmezlikte farmakokinetik: Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık % 75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatotoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutatyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün, günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalığında önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Yaşlılarda farmakokinetik: Genç ve yaşlı sağlıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünülmemektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık % 84) ve parasetamol

klirensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşündüren kanıtlar vardır.

Çocuklarda farmakokinetik: Çalışmalar 0-2 gün arasındaki yeni doğanlarda ve 3-10 yaş arasındaki çocuklarda parasetamol majör metabolitinin parasetamol sülfat olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, majör metabolitin glukoronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

Klorfeniramin maleat

Emilim:

Etki 30 dakikada gelişir maksimal konsantrasyona 1-2 saat içerisinde ulaşır. Etki 4-6 saat sürer. Yarılanma ömrü 12-15 saattir.

Dağılım:

Dolaşımda bulunan klorfeniraminin % 70'i proteinlere bağlı haldedir. Klorfeniramin vücutta, santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, geniş oranda dağılır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Karaciğerde belirgin oranda ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. Klorfeniraminin farmakokinetiğinde belirgin bireysel farklılıklar bulunmaktadır; yarı ömrü 2-43 saat arasında bildirilmiştir. Klorfeniramin yüksek oranda metabolize edilir. Metabolitleri desmetil ve didesmetil klorfeniramindir. Değişmeyen ilaç ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Oksolamin sitrat

Emilim:

Ağız yoluyla verildiğinde absorpsiyondan sonra antitüssif etkisini 1 saat içinde gösterir ve bu etki 3-4 saat sürer.

Dağılım:

Oral yolla verildiğinde absorpsiyondan sonra vücut dokularına dağılır. Özellikle bronş mukozasına nüfuz ederek afferent sinir uçlarında anestezi oluşur ve impuls iletimini azaltır.

Biyotransformasyon:

Hidrolitik ayrışım ile dietilamin ve nötral bir türeve metabolize olur. İlacın bir kısmı değişmemiş molekül olarak vücuttan atılır.

Eliminasyon:

İdrarla vücuttan atılan ilacın % 10'u değişmemiş molekül şeklindedir, % 0,6'sı ise nötral türevler ve hidrolizle oluşan dietilamin şeklindedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Parasetamol

Parasetamole ait elde edilmiş klinik dışı güvenlik verileri, önerilen dozaj ve ürün kullanımı açısından önemli bulgulara işaret etmemiştir.

Parasetamol yetişkin sıçanlara ve kobaylara oral yoldan verildikten sonra hafif toksik olduğu saptanmıştır. Farelerde ve yenidoğan sıçanlarda önemli oranda daha fazla toksik olmasının sebebi ise, muhtemelen, farelerde maddenin farklı bir metabolizmasının bulunması ve yenidoğan sıçanlarda hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olmasıdır. Akut toksisite belirtileri kusmaya neden olmuştur.

Parasetamol erişkin sıçanlarda oral uygulama ardından hafif toksisite saptanmıştır. Yavru sıçanlardaise hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olması nedeniyle daha toksik bulunmuştur. Akut toksisite belirtileri kusmaya neden olmuştur. Kronik uygulamada kilo artışında azalma, diürez,asidüri ve dehidratasyon ve enfeksiyona duyarlılık gibi etkiler gözlenmiştir.

Sıçanlarda, hepatotoksik doz düzeyinde potansiyel bir genotoksisite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak açıklanmıştır. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir.

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

Oksolamin sitrat

Çeşitli hayvan türleri üzerinde yapılan toksikolojik çalışmalar, oksolaminin iyi tolere edildiğini; teratojenik veya mutajenik etkiler oluşturmadığını göstermiştir. Test edilen çeşitli hayvan türlerinde oral LD 50 değerleri, 650-2500 mg/kg arasındadır.

Klorfeniramin maleat

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserin

Monopropilen glikol

PVP K90

Sodyum sakkarin

Sodyum siklamat

Sorbitol (% 70) (E420)

Sitrik asit monohidrat

Sodyum benzoat (E211)

Çilek aroması

Muz aroması

Ponso 4R (E124)
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulama dışı

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Açıldıktan sonra buzdolabında muhafaza ediniz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ASE-COLD; pilfer-proof yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) kapak ve düşük dansiteli polietilen (LDPE) conta ile kapatılmış amber renkli cam şişede (Tip III) pazarlanmaktadır.

Her bir karton kutuda; 100 mL şurup içeren 1 adet şişe ve 1 adet 5 mL’lik kaşık bulunmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilyum İlaç ve Kimya Sanayi Ticaret Anonim Şirketi
Ümraniye/İstanbul
0 850 885 21 99 (Pbx)
0 850 885 21 99 (Faks)
info@lilyumilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/235

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2019

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ