

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYLOTUS NIGHT 325 mg+5 mg+12,5 mg/15 mL oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir ölçek (15 mL);

Parasetamol 325 mg

Fenilefrin hidroklorür 5 mg

Difenhidramin hidroklorür.....12,50 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum benzoat.....17,00 mg

EDTA disodyum tuzu.....8,00 mg

Trisodyum sitrat anhidrat.....14,00 mg

Maltitol sıvı.....4300,00 mg

Etil alkol 96%.....1200,00 mg

Propilen glikol 1200,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral sıvı

Karakteristik kiraz kokulu koyu kırmızı renkte berrak sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

TYLOTUS NIGHT, grip ve soğuk algınlığına bağlı ağrı, ateş, boğaz ağrısı, göz kaşınması/sulanması, burun tıkanıklığı, nezle ve boğaz/bronş iritasyonuna bağlı öksürüğün semptomatik tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

12 yaşın üzerindeki çocuklar ve yetişkinlerde:

Aç veya tok karına alınabilir.

4 saatte bir, 2 ölçek (30 ml)

Günde 6 dozdan fazla (12 ölçek) kullanılmamalıdır.

5 günden uzun süreli kullanılmamalıdır.

Günlük en yüksek parasetamol dozu 4000 mg'dır. Minimum 4 saatte bir yinelenmelidir. Ancak 24 saat içerisinde 6 dozdan fazla kullanılmamalıdır.

TYLOTUS NIGHT 12 yaş altı çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

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

Uygulama şekli

Oral yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

TYLOTUS NIGHT karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. TYLOTUS NIGHT şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Günde 6 dozdan fazla (12 ölçek) kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

TYLOTUS NIGHT 6 yaş altı kullanılmamalıdır. 6-12 yaş arası kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik Popülasyon

TYLOTUS NIGHT'ın yaşlılarda kullanımı araştırılmamıştır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

TYLOTUS NIGHT aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeler veya diğer adrenerjik ilaçlara veya bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli kalp-damar, karaciğer (Child-Pugh kategorisi >9) veya böbrek hastalığı
- Ciddi karaciğer yetmezliği veya aktif karaciğer hastalığı durumunda
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklar
- Hipertiroidizm
- Diğer semptomimetik dekonjestanların birlikte kullanımı.
- Koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler bozukluklar
- Miksiyon sonrası mesanede bir miktar idrarın kaldığı, prostat adenomu
- Mesane boynunda obstrüksiyon
- Feokromasitoma
- Piloroduodenal obstrüksiyon
- Stenoz yapan peptik ülser
- Akciğer hastalıkları (astım dahil)
- Dar açılı glokom
- G-6PD (glukoz-6-fosfat dehidrojenaz) eksikliği
- Astım ya da fazla sekresyondan oluşan öksürük gibi kronik ya da persistent öksürük
- Halen monoamin oksidaz inhibitörleri ile tedavi gören ya da tedaviyi bıraktıktan sonraki iki hafta içinde olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).
- Difenhidramin içeren farklı bir ilaç kullanımı
- Parasetamol içeren farklı bir ilaç kullanımı

- Epilepsi
- Gebelik ve laktasyon (Bkz. 4.6. Gebelik ve laktasyon)
- 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. 6-12 yaş arasındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.
- Porfiri

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Parasetamol içerir. Diğer parasetamol içeren ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır. Parasetamol içeren diğer ürünlerle birlikte kullanımı aşırı doza yol açabilir. Aşırı dozda parasetamol, karaciğer nakli gerektirebilecek veya ölüme yol açabilecek karaciğer yetmezliğine neden olabilir.
- Sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda doz aşımı tehlikesi daha fazladır. Metabolik eksikliklere bağı glutatyon tükenmesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Topikal antihistaminik ve öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları dahil olmak üzere diğer antihistaminik içeren preparatların kullanılmasından kaçınılmalıdır.
- Difenhidramin alkolün yatıştırıcı etkilerini artırabileceğinden alkol ile eş zamanlı kullanımdan kaçının. Bu nedenle alkolden kaçınılmalıdır.
- **Hastalara, baş ağrıları kalıcı hale gelirse doktorlarına danışmaları tavsiye edilmelidir.**
- Hastalara eş zamanlı olarak başka parasetamol içeren ürünler, sakinleştirici özelliğı olan başka ilaçlar veya alkol almamaları tavsiye edilmelidir.

Aşağıdaki rahatsızlıkları olan hastalarda kullanılmadan önce tıbbi tavsiye alınmalıdır:

- Karaciğer veya böbrek yetmezliğı. Altta yatan karaciğer hastalığı parasetamole bağı karaciğer hasarı riskini artırır.
- Parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini artırabileceğinden glutatyonun tükendiğı durumlar
- Difenhidramin gibi sakinleştiriciler, hipnotikler ve anksiyolitikler gibi sedasyona neden olan ilaçların eş zamanlı kullanımı sedatif etkilerde artışa neden olabilir (bkz. etkileşimler

Aşağıdaki rahatsızlıkları olan hastalarda dikkatli kullanın:

- Epilepsi veya nöbet bozuklukları, myastenia gravis, dar açılı glokom, prostat hipertrofisi, idrar retansiyonu, astım, bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), karaciğer yetmezliğı ve hafif ila orta derecede böbrek yetmezliğı olan hastalar
- Antimuskarinik özellikleri olan diğer ilaçları alan hastalar (örn. atropin, trisiklik antidepressanlar. Uygun bir fayda/risk oranı ile desteklenmediğı sürece 7 günden fazla kullanmayın. Belirtiler devam ederse tıbbi yardım alınmalıdır.
- Uyuşukluğı neden olabilir
- Yan etkilere daha duyarlı olabilecekleri için yaşlılarda dikkatli kullanın. Kafa karışıklığı olan yaşlılarda kullanmaktan kaçının

Raynaud fenomeni olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Özellikle ciddi böbrek yetmezliğı, sepsis, malnütrisyon ve diğer glutatyon eksikliği kaynakları (örn. kronik alkolizm) olan hastalarda ve maksimum günlük parasetamol dozu kullananlarda yüksek anyon açığı metabolik asidozu (HAGMA) riskinin artması nedeniyle parasetamol flukloksasilin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması önerilir. İdrar 5-oksoprolin ölçümü de dahil olmak üzere yakın izleme önerilir.

- 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 klerensi <10 mL/dk) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.
- Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.
- Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.
- Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Önerilen doz aşılmamalı veya ard arda 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır. ***Yüksek doz parasetamol ve bu arada uzunca bir süre içerisinde kullanılan toplam dozun yüksek olması; irreversibl karaciğer yetersizliğiyle birlikte analjeziklere bağlı nefropati gelişmesine neden olabilir. Hastalar bu ilacı kullanırken, parasetamol içeren daha başka ürünler kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.***
- ***Parasetamol erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.***
- Parasetamolün alkolle birlikte kullanılması karaciğer hasarına neden olabileceğinden bu ürün kullanılırken alkollü içecekler içilmemelidir.
- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 g' ı aşmaması gereklidir.
- Parasetamol akut yüksek dozda karaciğer toksisitesine neden olur ve erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- 2 yaşın altındaki çocuklarda zorunlu tıbbi gerekçe olmadan kullanılmamalıdır.
- Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.
- 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.
- 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, parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.
- Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.
- Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi arttıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eş zamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa neden olabilir.
- Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.
- Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

- Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.
- Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bu nedenle, bu hastalar parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.
- Miyokardın semptomimetik ilaçlara karşı duyarlılığını artıran anesteziğin kullanıldığı durumlarda fenilefrin içeren preparatlar kullanılmamalıdır.
- Fenilefrinin olası vazokonstriktif etkisi nedeniyle, kardiyovasküler hastalığı olan 70 yaşın üstündeki hastalarda dikkatli olmak gerekir.
- Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- Kardiyovasküler sistem hastalıkları
- Bronşiyal astım
- Serebral ateroskleroz
- Diabetes mellitus
- Hipertansiyon
- İdiyopatik ortostatik hipotansiyon
- Feokromositoma
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- TYLOTUS NIGHT 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.
- 5 günden uzun süreli kullanılmamalıdır. Akut alevlenmeler dışında fenilefrin kronik rinit tedavisinde kullanılmamalıdır.
- Bu ürün uyuşukluğa sebep olabilir. Etkilenen kişiler araç ya da makine kullanmamalıdır. Orta ile şiddetli derecede böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda ya da üriner retansiyonda bu ürün kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Etil alkol (%96):

Uygulanan bu ilacın bir dozu 12 yaşındaki ve 40 kg (ortalama bir çocuk ağırlığı) kandaki alkol konsantrasyonunda yaklaşık 0,01-0,02 mg/100 ml'lik bir artışa neden olabilen 0,25 mg/kg (çocuklarda güvenli maruziyet limiti) etanol maruziyetiyle sonuçlanacaktır.

Uygulanan bu ilacın bir dozu 18 veya üstü yaşındaki ve 70 kg (ortalama bir yetişkin ağırlığı) kandaki alkol konsantrasyonunda yaklaşık 0,02-0,03 mg/100 ml'lik bir artışa neden olabilen 0,20 mg/kg (yetişkinlerde güvenli maruziyet limiti) etanol maruziyetiyle sonuçlanacaktır.

Sodyum:

Bu ilaç her bir ölçek başına 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

Sodyum benzoat:

TYLOTUS NIGHT her 15 ml'sinde 17 mg sodyum benzoat ihtiva eder.

Sodyum benzoat yeni doğmuş bebeklerde (4 haftalık olana kadar) sarılık riskini artırabilir.

Maltitol:

TYLOTUS NIGHT maltitol içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Propilen glikol:

Bu ilaç her 15 ml başına 1200 mg propilen glikol içerir.

Hamileyseniz veya emziriyorsanız doktorunuz tarafından önerilmedikçe bu ilacı kullanmayınız. Doktorunuz bu ilacı alırken ekstra kontroller yapabilir. Karaciğer veya böbrek hastalığınız varsa doktorunuz tarafından önerilmedikçe bu ilacı kullanmayınız. Doktorunuz bu ilacı alırken ekstra kontroller yapabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol

Propanetelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha geç ortaya çıkmasına neden olabilir.

Parasetamolün ilaç-ilaç etkileşimleri genellikle minördür ve ancak, diğer ilacın terapötik indeksi düşük (örneğin varfarin ve kumarin) ya da antikonvülsif ilaç olması durumunda önem kazanır.

Parasetamolün non steroidal antienflamatuar ilaçlarla (NSAİ) birlikte kullanılması, NSAİ'ların böbreklerdeki olumsuz etkilerini arttırabilir.

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 ile, kafein ve opiatlar gibi diğer analjezikler arasında farmakodinamik etkileşimler bulunmuştur.

Probenesid, parasetamolün metabolizmasını engeller.

Güncel veriler, parasetamolün hepatotoksitesinin fenobarbital, fenitoin veya karbamazepin gibi antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanıldığında artmadığını desteklemektedir.

Tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisin ve isoniazid, parasetamolün karaciğer üzerindeki toksik etkisini artırır.

Parasetamol ve zidovudinin özellikle kronik tedavi süresince birlikte kullanılması nötropeni insidansında artışa yol açabilir. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol zidovudin ile birlikte alınmamalıdır.

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, “uluslararası normleştirilmiş oran” (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bu nedenle, oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.

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 eşzamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla bu ilacın toksisite riskini arttırabilir.

5-hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim ile parasetamolün analjezik etkisini tamamen baskılayabilir.

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.

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperion 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.

Parasetamol flukloksasilin ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır, çünkü eş zamanlı alım özellikle risk faktörleri olan hastalarda yüksek anyon açığı metabolik asidozu ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4)

Fenilefrin hidroklorür

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri (maklobemid dahil): Fenilefrin gibi sempatomimetik aminler ile monoamin oksidaz inhibitörleri arasında hipertansif etkileşimler meydana gelir (bkz. Bölüm 4.3).

Sempatomimetik aminler: Fenilefrinin diğer sempatomimetik aminlerle birlikte kullanımı kardiyovasküler yan etki riskini artırabilir.

Beta- blokerler ve diğer antihipertansifler (debrisokin, guanetidin, rezerpin, metildopa dahil): Fenilefrin beta-blokerlerin ve antihipertansiflerin etkinliğini azaltabilir. Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler yan etki riski artabilir (bkz. Bölüm 4.3)

Trisiklik antidepressanlar (örneğin imipramin, amitriptilin): Fenilefrin ile kardiyovasküler yan etki riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.3).

Digoksin ve kardiyak glikozitler: Fenilefrinin birlikte kullanımı düzensiz kalp atışı veya kalp krizi riskini artırır.

Difenhidramin

TYLOTUS NIGHT, difenhidramin içermektedir.

Difenhidraminin alkol ve diğer MSS depresanlar (örn. Kodein, hipnotikler, sedatifler, trankilizanlar ve trisiklik antidepressanlar) ve diğer antihistaminikler ile artmış antimuskarinik ve sedatif etkiyle sonuçlanan aditif etkileri vardır.

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, difenhidraminin antimuskarinik etkilerini uzatır ve güçlendirir. TYLOTUS NIGHT, MAO inhibitörleri ile veya bir MAO inhibitörünü kullanmayı bıraktıktan 2 hafta sonrasına kadar, dikkatle kullanılmalıdır.

Difenhidramin, bazı antikolinerjik etkilere sahip olduğu için, antikolinerjik ilaçların (örn. atropin, trisiklik antidepresanlar) etkileri potansiyelize olabilir. Bu durum taşikardi, ağız kuruluğu, bulanık görme, gastrointestinal rahatsızlıklar, idrar retansiyonu ve baş ağrısı ile sonuçlanabilir.

Difenhidramin, bir sitokrom P450 izoenzimi olan CYP2D6 inhibitörüdür. Bu nedenle, primer olarak CYP2D6 ile metabolize olan ilaçlar (metoprolol ve venlafaksin gibi) ile potansiyel bir etkileşim söz konusudur.

Difenhidramin, bu ilaçlardan herhangi birini kullanan hastalarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TYLOTUS NIGHT'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi için çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Difenhidramin plasenta bariyerini geçer ve gebelik sırasında ilaç almış annelerin bebeklerinde sarılık ve ekstrapiramidal semptomlara neden olduğu bildirilmiştir. 3. Trimesterde sedatif antihistaminiklerin kullanımı yenidoğan ve erken yenidoğanlarda reaksiyonlara neden olabilir. Bu ilaç gebelik sırasında tavsiye edilmez.

Parasetamolün gebelikte kullanım güvenliliği belirlenmemiştir. Parasetamol plasentayı geçer ve fetal dolaşımda maternal dolaşımdakine benzer düzeylere ulaşır. Bununla beraber, parasetamol terapötik dozlarının kısa süreli olarak anne tarafından alınmasının insanda teratojenik etkilerle ilişkili olmadığına dair epidemiyolojik kanıtlar vardır.

Bu ilacın gebelik ve emzirme dönemindeki güvenliliği belirlenmemiştir, ancak fetal anormalliklerin fenilefrine ilk trimester maruziyeti ile olası bir ilişkisi göz önüne alındığında, ürünün gebelik sırasında kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca, fenilefrin plasental perfüzyonu azaltabileceğinden, ürün preeklampsi öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.

TYLOTUS NIGHT'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

TYLOTUS NIGHT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında difenhidramine maruz kalan bebeklerde eksitasyon veya irritabilite hali artmıştır.

Bir sağlık uzmanı tarafından tavsiye edilmediği sürece emzirme döneminde üründen kaçınılmalıdır.

Fenilefrinin emzirme döneminde kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

Parasetamol ile yapılan insan çalışmaları emzirme veya emzirilen yavrular için herhangi bir risk tespit etmemiştir. Parasetamol plasenta bariyerini geçer ve anne sütüyle atılır.

Anne sütünde difenhidramin tespit edilmiştir, ancak bunun emzirilen bebekler üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Emziren annelerdeki bir farmakokinetik çalışmada 650 mg'lık dozun %1'inden azı anne sütünde saptanmıştır. Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da bulunmuştur. Bu nedenle emziren anne tarafından terapötik dozların alınması bebek üzerinde bir risk oluşturmaz.

TYLOTUS NIGHT gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (Fertilite)

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerindeki etkisini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların fertilite üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

Difenhidraminin fertiliteyi etkileyecek potansiyeli olup olmadığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak fareler üzerinde yapılan bir çalışmada fertilitede azalma görülmüştür.

TYLOTUS NIGHT'ın üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TYLOTUS NIGHT uyuşukluğa, baş dönmesine, bulanık görme, bilişsel ve psikomotor bozukluk ve sersemliğe neden olabilir. Bazı hastalarda parasetamol kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. Parasetamol kullanan hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler sırasında dikkatli olmaları gerekmektedir. Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Uyku hali, sedatifler, trankilizanlar ve alkollü içeceklerin kullanımıyla artabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Uyuşukluk, ağız veya boğaz kuruluğu, baş ağrısı, uykusuzluk, irritabilite ve asabiyet, taşikardi ve palpasyonlar, en sık bildirilen yan etkilerdir. Özellikle çocuklarda, bazen huzursuzluk ve uyku bozuklukları ortaya çıkabilir.

Kabızlık, ishal veya şişkinlik dahil gastrointestinal bozukluklar görülebilir; bulantı ve kusma 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)

Parasetamol

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyonlar, ürtiker , anjiyoödem

Çok seyrek: Lyell sendromu, anafilaktik şok

Bilinmiyor: Pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar*

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Çok seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, ishal, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Hepatobilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatik bozukluk

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir. Uzun süreli uygulamada papiler nekroz bildirilmiştir.

*Parasetamol ile bronkospazm vakaları görülmüştür, ancak aspirin veya diğer NSAİİ'lere duyarlı astımlılarda görülme olasılığı daha yüksektir.

Fenilefrin hidroklorür

Fenilefrinle yapılan klinik çalışmalarda gözlenen en yaygın advers olaylar aşağıda belirtilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lökopeni, pansitopeni, nötropeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Hipersensitivite

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Metabolik fonksiyonun endokrin ve diğer düzenleyicileri üzerindeki etkileri

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Sinirlilik, iritabilite, huzursuzluk ve heyecanlanma

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İnsomnia, baş dönmesi, baş ağrısı

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Kan basıncının (özellikle hipertansif hastalarda) yükselmesi, refleks bradikardi

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, karında rahatsızlık.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Miksiyon başlangıcında zorlanma ve damla, ağrılı idrar yapma bildirilmiştir.

Pazarlama sonrasında tanımlanan advers olaylar aşağıda tanımlanmıştır. Bu advers olayların sıklığı bilinmiyor fakat büyük olasılıkla seyrek olduğu düşünülmektedir.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Midriyazis, akut açılı glokom (kapalı açılı glokomu olanlarda görülmesi daha olasıdır.)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar (örn: ciltte döküntü, ürtiker, alerjik dermatit), diğer semptomimetiklerle oluşabilecek çapraz duyarlılığın dahil olduğu hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Üriner retansiyon*

* Özellikle erkeklerde

Fenilefrin kalp atım hızında hafif bir artışa yol açabilir. Nadiren baş dönmesi, baş ağrısı, hipertansiyon ve huzursuzluk bildirilmiştir.

Difenhidramin HCl**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Ciltte döküntü, ürtiker, dispne ve anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıklar*

Bilinmiyor: Konfüzyon, paradoksik eksitasyon (artmış enerji, huzursuzluk, sinirlilik gibi)

*Geriyatrik popülasyon, konfüzyon ve paradoksik eksitasyona daha yatkındır.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sedasyon, uyuşukluk, sersemlik, dikkat bozukluğu, kararsızlık

Bilinmiyor: Konvülziyonlar, baş ağrısı, parestezi, diskinezi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Buğulu görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Palpitasyon, taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bronşiyal sekresyonların koyulaşması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Bilinmiyor: Gastrointestinal rahatsızlık (mide bulantısı, kusma)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kaslarda seğirme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İdrar yapmada güçlük, üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Yorgunluk

Süpheli 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**Parasetamol**

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 otu) veya karaciğer enzimlerini indükleyen diğer ilaçlarla uzun dönem tedavi görüyorsa

Veya

- Düzenli olarak önerilen dozların çok üzerinde etanol tüketiyorsa

Veya

- Glutasyon depleasyonu (örn. Beslenme bozukluğu, kistik fibrozis, HIV enfeksiyonu, açlık, kaşeksi) olasılığı varsa

Semptom ve belirtiler:

Parasetamol doz aşımının ilk 24 saat içindeki belirtileri solukluk, bulantı, kusma, iştahsızlık ve karın ağrısıdır. Karaciğer hasarı, alımdan 12 ila 48 saat sonra belirgin hale gelebilir. Glikoz metabolizmasında anormallikler ve metabolik asidoz meydana gelebilir. Şiddetli zehirlenmelerde karaciğer yetmezliği ensefalopati, kanama, hipoglisemi, beyin ödemi ve ölüme kadar ilerleyebilir. Bel ağrısı, hematüri ve proteinüri ile kuvvetle işaret edilen akut tübüler nekrozlu akut böbrek yetmezliği, ciddi karaciğer hasarı olmasa bile gelişebilir. Kardiyak aritmiler ve pankreatit bildirilmiştir.

Tedavi:

Parasetamol aşırı dozunun yönetiminde acil tedavi esastır. Belirgin erken semptomlar olmamasına rağmen, hastalar acil tıbbi müdahale için acilen hastaneye sevk edilmelidir. Belirtiler bulantı veya kusma ile sınırlı olabilir ve aşırı dozun ciddiyetini veya organ hasarı riskini yansıtmayabilir. Yönetim, belirlenmiş tedavi kılavuzlarına uygun olmalıdır, BNF doz aşımı bölümüne bakın.

Aşırı doz 1 saat içinde alınmışsa aktif kömür ile tedavi düşünülmelidir. Plazma parasetamol konsantrasyonu alımdan 4 saat sonra veya daha sonra ölçülmelidir (daha erken konsantrasyonlar güvenilir değildir). N-asetilsistein ile tedavi parasetamol alımından 24 saat sonrasına kadar kullanılabilir, ancak maksimum koruyucu etki alımdan 8 saat sonrasına kadar elde edilir. Panzehirin etkinliği bu süreden sonra keskin bir şekilde azalır. Gerekirse, hastaya belirlenen dozaj programına uygun olarak intravenöz N-asetilsistein verilmelidir. Kusma bir sorun teşkil etmiyorsa, oral metiyonin hastane dışındaki uzak bölgeler için uygun bir alternatif olabilir.

Fenilefrin hidroklorür

Fenilefrinin şiddetli doz aşımının özellikleri arasında hemodinamik değişiklikler ve solunum depresyonu, nöbetler ve aritmilerle birlikte kardiyovasküler kollaps yer alır. Bununla birlikte, parasetamol ve fenilefrin hidroklorür kombinasyon ürününün parasetamole bağlı karaciğer toksisitesine neden olması için fenilefrine bağlı ciddi toksisiteye neden olmasından daha az miktarda kullanılması gerekecektir. Tedavi semptomatik ve destekleyici önlemleri içerir. Hipertansif etkiler i.v. alfa reseptör bloke edici bir ajan ile tedavi edilebilir.

Fenilefrin doz aşımı muhtemelen şunlara neden olur: sinirlilik, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, kan basıncında artış, bulantı, kusma, refleks bradikardi, midriyazis, akut açı kapanması glokomu (büyük olasılıkla kapalı açılı glokomu olanlarda görülür), taşikardi, çarpıntı, alerjik reaksiyonlar (örn. döküntü, ürtiker, alerjik dermatit), dizüri, idrar retansiyonu (büyük olasılıkla prostatik hipertrofi gibi mesane çıkış obstrüksiyonu olanlarda görülür).

Ek semptomlar arasında hipertansiyon ve muhtemelen refleks bradikardi yer alabilir. Ağır vakalarda konfüzyon, nöbetler ve aritmiler görülebilir. Bununla birlikte, ciddi fenilefrin toksisitesi oluşturmak için gereken miktar, parasetamol ile ilişkili karaciğer toksisitesine neden olmak için gerekenden daha fazla olacaktır.

Tedavi: Tedavi klinik olarak uygun olmalıdır. Ciddi hipertansiyon, fentolamin gibi alfa bloke edici ilaçlarla tedavi gerektirir.

Difenhidramin HCl

Difenhidramin doz aşımının advers reaksiyonlar altında listelenenlere benzer etkilere yol açması muhtemeldir. Ek semptomlar midriyazis, ateş, kızarma, ajitasyon, tremor, distonik

reaksiyonlar, halüsinasyonlar ve QT uzaması dahil EKG değişikliklerini içerebilir. Aşırı dozda rabdomiyoliz, konvülsiyonlar, deliryum, toksik psikoz, aritmiler, koma ve kardiyovasküler kollapşa neden olabilir

Tedavi destekleyici olmalı ve belirli semptomlara yönelik olmalıdır. Konvülsiyonlar ve belirgin MSS stimülasyonu parenteral diazepam ile tedavi edilmelidir. Daha ileri yönetim, klinik olarak endike olduğu şekilde veya uygun olan yerlerde ulusal zehir merkezleri tarafından tavsiye edildiği şekilde olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer soğuk algınlığı preparatları
ATC kodu: R05X

Parasetamol etkin bir ağrı kesici ve ateş düşürücüdür. 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. Parasetamol zayıf anti-enflamatuvar özelliklere sahiptir. Bu durum; enflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücresel peroksidler içermesi ve bu hücresel peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir. Trombosit agregasyonunu inhibe etmez, protrombin cevabını etkilemez.

Fenilefrin, düşük kardiyoselektif beta reseptör afinitesi ve minimal merkezi sinir uyarıcı aktivitesi ile sempatomimetik post-sinaptik α 1-adrenerjik reseptör agonistidir. Dekonjestan olarak bilinir ve bu etkisini vazokonstriksiyon yoluyla ödemi ve burun mukozasındaki şişmeyi azaltarak gerçekleştirir.

Difenhidramin hidroklorür, antihistaminik (H_1 -reseptör), anti-emetik, anti-vertigo, sedatif ve hipnotik özelliklere sahiptir.

Anti-histaminik etki, histamin ile efektör hücreler üzerindeki H_1 reseptör bölgeleri için yarışarak histaminin spazmojenik ve konjestif etkilerini bloklaması ile oluşur. Histaminin tek başına oluşturduğu cevaplar önlenir ve geri çevrilmez. Çoğu H_1 antihistaminik gibi ek sedatif antikolinergik (antimuskarinik) ve lokal anestezik özelliklere sahiptir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Parasetamol

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince barsaklardan olur.

Emilim: Parasetamol, mide-barsak kanalından hızla ve tam olarak pasif difüzyon ile emilir; Oral alımı takiben 15-20 dakika sonra pik plazma seviyeleri oluşturur. Sistemik kullanılabilirlik ilk geçiş metabolizmasına tabidir ve doza bağlı olarak %70 ile %90 arasında değişir.

Dağılım

İlaç vücutta hızlı ve yaygın bir şekilde dağılır ve yaklaşık 2 saatlik bir $T_{1/2}$ ile plazmadan elimine edilir.

Biyotransformasyon:

Başlıca metabolitler idrarla atılan glukuronid ve sülfat konjugatlarıdır (>%80).

Eliminasyon:

Metabolitleri konjugasyon şeklinde idrar yolu ile atılır.

Fenilefrin hidroklorür

Emilim: Monoaminoksidazlar nedeniyle gastrointestinal sistemden düzensiz emilir.

Dağılım: Oral yoldan alındığında nazal konjestan olarak etkinliğini korur, ilaç dağılımı sistemik dolaşım aracılığıyla nazal mukozanın vasküler tabakasına dağılır. Dağılım hacmi (V_d) başlangıç: 26-61; kararlı durum dağılım hacmi (V_{dss}) 184-543 L (ortalama: 340 L)

Biyotransformasyon: Fenilefrin ilk başta barsak ve karaciğerde monoaminoksidaz tarafından metabolize edilir. İlk geçiş etkisine uğraması nedeniyle sınırlı oral biyoyararlanıma sahiptir. Burun dekonjestanı olarak ağız yoluyla alındığında fenilefrin genellikle 4 ila 6 saat aralıklarla verilir.

Eliminasyon: Fenilefrin başlıca inaktif metabolitleri halinde idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü alfa fazı yaklaşık 5 dk ve terminal faz 2-3 saattir.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Veri mevcut değildir.

Difenhidramin HCl

Emilim: Oral uygulamayı takiben Difenhidramin bağırsakta iyi absorbe edilir. 50 mg dozu takiben Difenhidramin pik serum seviyelerine 2 ile 2,5 saatte ulaşır.

Dağılım: Difenhidramin MSS de dahil olmak üzere tüm vücuda dağılır. 50 mg oral dozu takiben difenhidraminin dağılım hacmi 3,3 ile 6,8 L/kg'dır ve %78'i plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon: Difenhidramin büyük oranda ilk geçiş metabolizasyonuna uğrar. Karboksilik aside okside olan amin ile sonuçlanan iki başarılı N-demetilasyon oluşur, 50 mg oral difenhidramin dozu için plazma klirens değerleri 600-1300 ml/dak'dır ve terminal yarılanma ömrü 3,4-9,3 saat arasında değişir.

Eliminasyon: Genellikle idrarla metabolitler halinde atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Parasetamol:

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 hepatoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutasyon 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 düşünülmektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klerensinin 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 major metabolitinin parasetamol sülfat olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, major metabolitin glukoronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

Difenhidramin

Geriatrik popülasyon: Farmakokinetik çalışmalarda daha genç yetişkinler ile kıyaslandığında Difenhidraminin dağılımı ve eliminasyonu üzerine önemli farklılık görülmemiştir.

Böbrek yetmezliği: Difenhidramin orta ile şiddetli böbrek yetmezliği hastalarında doz aralığı, glomerular filtrasyon hızına (GFR) bağlı olarak genişletilmelidir.

Karaciğer yetmezliği: Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda intravenöz yoldan 0,8 mg/kg difenhidramin uygulamasından sonra yarılanma ömründe uzama görülmüştür. Bununla beraber, ortalama plazma klirensinde ve dağılım hacminde belirgin bir etki görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Parasetamol

Üreme ve gelişim üzerindeki toksisitenin değerlendirilmesinde günümüzde kabul görmüş standartları kullanan konvansiyonel çalışmalar bulunmamaktadır.

Fenilefrin hidroklorür

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır

Difenhidramin HCl

Mutajenite: Difenhidraminin mutajenik potansiyeli yoktur.

Karsinojenite: Difenhidraminin karsinojenik potansiyelini tanımlamak için yeterli bilgi yoktur.

Teratojenite: Birçok çalışmaya göre tavşanlarda, sıçanlarda ve farelerde difenhidramin uygulanması istatistiksel olarak teratojenik etkiler yaratmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Asesülfam potasyum
Sodyum benzoat
EDTA disodyum tuzu
Trisodyum sitrat anhidrat
Sitrik asit susuz
Allura red
Brilliant blue
Kiraz aroması FM000462
Gliserin
Maltitol sıvı
Propilen glikol
Etil alkol 96%
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

245 ml'lik ticari form; Çocuk kilitli beyaz PP plastik kapaklı 250 ml'lik şeffaf PET plastik şişe üzerine hasta kullanma talimatı yapıştırılmış olarak, 15ml-30ml işaretli PP plastik ölçek kabı ile birlikte ambalajlanır.

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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
İnkılâp Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
Ümraniye 34768 İstanbul
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2017/304

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.05.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ