

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

A-FERİN SİNÜS film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Parasetamol	500 mg
Psödoefedrin hidroklorür	30 mg
Tripolidin hidroklorür	1.25 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarımsı yeşil renkli, bir yüzü düz, diğer yüzü çentikli oblong film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

A-FERİN SİNÜS, özellikle nazal mukoza ve sinüsler gibi üst solunum yolu mukozalarının dekonjestanı ve histamin H1-reseptör antagonisti ve analjezik kombinasyonunun yararlı olduğu hafif ve orta şiddetteki ağrı ve ateşin eşlik ettiği aşağıdaki üst solunum yolu hastalıklarının semptomatik tedavisinde kullanılır:

Alerjik nezle, vazomotor nezle, soğuk algınlığı ve grip

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

12 yaşın üzerindeki çocuklar ve yetişkinlerde: Günde 3 veya 4 kez 1 tablet. Maksimum günlük doz 4 tablettir.

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

Hekim önerisi yoksa üç ardışık günden daha fazla kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Psödoefedrin daha çok böbreklerle atılır. Böbrek yetmezliği, plazma psödoefedrin düzeylerini yükseltecektir. Psödoefedrin ve parasetamol şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda

kullanılmamalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar). Parasetamol hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda ise dikkatli şekilde kullanılmalıdır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliği:

Triprolidin temelde hepatik metabolizma ile elimine edildiğinden şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Parasetamol hafif-orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Şiddetli yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır (Bkz: Kontrendikasyonlar)

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altında kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Normal yetişkin dozu uygundur.

Yaşlılarda psödoefedrin veya triprolidin ile yapılmış spesifik çalışmalar bulunmamaktadır. Yaşlılarda konfüzyon dahil triprolidinin nörolojik antikolinergik etkilerinin oluşması ve paradoksal eksitasyon gelişmesi muhtemeldir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

A-FERİN SİNÜS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Psödoefedrin hidroklorüre, triprolidin hidroklorüre, parasetamole ilacın diğer bileşenlerine veya diğer adrenerjik ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda.
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıkları olanlarda veya şiddetli koroner arter hastalığı olanlarda.
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliği olanlarda.
- Diğer semptomimetik ilaçları (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) alanlarda,
- Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda. Daha önceki iki hafta içinde MAOİ almış (antibakteriyal ajan furazolidon dahil) veya almaya devam eden hastalarda kontrendikedir. Psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir.
- Antibakteriyel madde furazolidonun, doz ile ilişkili şekilde monoamin oksidaz inhibisyonuna sebep olduğu bilinmektedir. A-FERİN SİNÜS ve furazolidonun eş zamanlı uygulanmasından kaynaklanan hipertansif krizler ile ilgili herhangi bir rapor olmamasına karşın, bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.
- Diabetes mellitusu olanlarda
- Hipertiroidizm olanlarda
- Glokomu olanlarda
- Feokromositoma olanlarda
- 12 yaş altı çocuklarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Parasetamolü ilk 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 ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize 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 klerensi <10 ml/dakika) 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.
- Kronik günlük dozlarda ve akut yüksek 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, parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.
- Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.
- Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.
- Sepsis gibi glutatyon eksikliği olan hastalarda, parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini arttırabilir.
Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini arttırabilir.
Metabolik asidoz belirtileri şunlardır:
 - Derin, hızlı ve zorlanarak nefes alıp vermek
 - Mide bulantısı ve kusma
 - İştahsızlık
- Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.
- Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamole kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz 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. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.

- Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Parasetamol içeren diğer ilaçların A-FERİN SİNÜS ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.
- 3 – 5 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması önerilir.
- 60 yaş üzeri hastalarda, kardiyovasküler hastalık, aritmiler, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, prostat büyümesi, epilepsi, astım, bronşit ve bronşektazi veya feokromasitoma bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. Beş günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.
- Şiddetli karaciğer bozukluğu ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle kardiyovasküler hastalıkla birlikte olduğu durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Psödoefedrin ile iskemik kolit raporları alınmıştır. Ani karın ağrısı, rektal kanama veya diğer iskemik kolit semptomları gelişirse psödoefedrin derhal bırakılmalı ve doktora başvurulmalıdır.
- Beta bloker veya diğer antihipertansif ilaçları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Alkolün etkilerini artırabilir bu nedenle eşzamanlı alkol tüketiminden kaçınılmalıdır.
- Öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları dahil diğer antihistaminiklerle birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.
- Çocuklar ve yaşlılarda nörolojik antikolinergik etkiler ve paradoksal eksitasyon görülme olasılığı daha yüksektir.
- Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.
- Sersemlik yapabilir (*bkz.* Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri). Bu konuda objektif veriler bulunmamasına rağmen, A-FERİN SİNÜS kullananların aynı zamanda alkol veya merkezi sinir sistemi üzerine etkili başka sedatifler kullanmaktan kaçınmaları gerekir.
- Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- Psödoefedrinin normal tansiyona sahip hastalarda tansiyon arttırıcı bir etkisi olmamakla birlikte, trisiklik antidepressanlar, ya da diğer semptomimetik ajan (dekonjestanlar, iştah baskılayıcılar ve amfetamin benzeri psikostimulanlar gibi) ilaçları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda tek doz A-FERİN SİNÜS'ün tansiyona etkisi tekrar dozdan veya gözetimsiz tedaviden önce gözlemlenmelidir.
- Psödoefedrin de dahil olmak üzere, semptomimetik ilaçlarla raporlanmış seyrek posterior geri dönüşümlü ensefalopati (PRES)/ geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) vakaları mevcuttur. Raporlanan semptomlar içerisinde ani başlayan şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozuklukları yer almaktadır. Çoğu vaka uygun tedaviyi

takiben birkaç gün içinde iyileşir veya semptomlar çözülür. PRES/ RCVS semptomları/ belirtileri gelişirse psödoefedrin derhal kesilmeli ve hekime başvurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eşzamanlı olarak psödoefedrin hidroklorür ve MAO inhibitörü (veya bir MAO inhibitörü kesildikten sonraki iki hafta içerisinde) kullanımı hipertansif krize neden olabilir. MAO inhibitörleri (furazolidon dahil), triprolidinin antikolinergik etkilerini artırabilir (bkz. Kontrendikasyonlar).

Sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen semptomimetik ajanlarla eşzamanlı kullanımı (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) zaman zaman kan basıncında artışa neden olabilir (bkz. Kontrendikasyonlar).

Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir.

Triprolidin ile hipnotikler, sedatifler veya anksiyolitik ilaçların eşzamanlı kullanımı sersemliği artırabilir. Eşzamanlı olarak alkol tüketimi de benzer etkilere neden olabilir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Psödoefedrin belirli antihipertansif ilaç sınıflarının (örn. alfa ve beta adrenerjik blokerler, metildopa, rezerpin, debrisoquin, guanetidin, bretteynum, betanidin) etkisini antagonize edebilir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergot alkaloidleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

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 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 artırabilir.

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamini 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. 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) eşzamanlı 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 emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestimamin ile azalabilir.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum* –sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yok.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yok

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli veri mevcut değildir

Gebelik dönemi

Parasetamolün gebelikte kullanım güvenliliği belirlenmemiştir. Parasetamol plasentayı geçer ve fetal dolaşımında 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.

Psödoefedrin ve triprolidin, hekim önerisi olmadan gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Psödoefedrin ve triprolidinin uzun yıllardır yaygın şekilde kullanıyor olmasına karşın, gebelikte güvenli kullanımı gösterilmemiştir. Bu nedenle tedavinin anneye olan potansiyel yararı ile gelişmekte olan fetüse yönelik olası risk dengesi göz önünde bulundurulmalıdır.

A-FERİN SİNÜS için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

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

Psödoefedrin ve triprolidin hekim önerisi olmadan emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Psödoefedrin ve triprolidin anne sütüne küçük miktarlarda geçer, ancak bunun emzirilen bebek üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Triprolidinin antikolinergik etkileri hastanın araç veya makine kullanma becerisini ciddi şekilde etkileyebilen sersemlik, baş dönmesi, bulanık görme ve psikomotor bozukluğa neden olabilir. Bu etkiler görüldüğü takdirde araç veya makine kullanılmamalıdır (*bkz. Özel kullanım uyarıları ve nlemleri*).

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ve $< 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 1.000 ve $< 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ve $< 1/1.000$

Çok seyrek $\leq 1/10.000$.

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Parasetamole bağlı gelişen istenmeyen etkiler

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Çok miktarda alındığında anemi, methemoglobinemi, uzun süreli kullanımda hemolitik anemiye bağlı trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri

Bu yan etkiler parasetamol ile neden-sonuç ilişkisi içinde değildir.

Çok seyrek: Agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi

Çok seyrek: Lyell sendromu

Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi

Bilinmiyor: Santral sinir sistemi stimülasyonu, ensefalopati, insomnia, tremor

Solunum, göğü hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: st solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: bulantı, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

Hepatobilyer hastalıklar

Seyrek: Çok miktarda alındığında 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 papiller nekroz bildirilmiştir.

Psödoefedrine bağlı gelişen istenmeyen etkiler**Psikiyatrik hastalıklar:**

Yaygın: Asabiyet, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Ajitasyon, huzursuzluk, yorgunluk, telaş hali

Seyrek: Halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Sersemlik

Bilinmiyor: İritabilite, anksiyete, baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek: Taşikardi, palpasyonlar, hipertansiyon

Vasküler hastalıklar:

Seyrek: Artan kan basıncı*

*Sistolik kan basıncında artışlar gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödofedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik açıdan anlamlı değildir.

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı, kusma.

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları:

Seyrek: Döküntü, alerjik dermatit*, hipersensitivite reaksiyonları, diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon

*Psödofedrin kullanımını takiben bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik etkilerle veya bu etkiler olmadan çeşitli alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Dizüri, üriner retansiyon*

*Prostat hipertrofisi gibi mesane çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda üriner retansiyon meydana gelebilir.

Tripolidine bağlı gelişen istenmeyen etkiler

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Paradoksikal eksitasyon*, konfüzyon**, kabus görme***, halüsinasyon***

*Çocuklar ve yaşlılar paradoksal uyarılmalara karşı daha duyarlıdır (örn. enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik)

** Yaşlılar konfüzyona daha eğilimlidir.

*** Halüsinasyonlar ve kabus görme ağırlıklı olarak çocuklarda raporlanmıştır.

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Sedasyon, uyuşukluk

Yaygın: Dikkat bozukluğu, anormal koordinasyon, sersemlik

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Bulanık görme

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Bronşial sekresyonlarda koyulaşma

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Ağız, burun ve boğaz kuruluğu

Bilinmiyor: Kusma, bulantı dahil gastrointestinal bozukluklar

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları:

Bilinmiyor: Deri döküntüsü, ürtiker

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Üriner retansiyon

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

Belirti ve bulgular:

Psödoefedrin doz aşımı merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler stimülasyona bağlı semptomlara neden olabilir (örn, heyecan, huzursuzluk, halüsinasyonlar, hipertansiyon ve aritmiler). Şiddetli vakalarda psikoz, konvülsiyon, koma ve hipertansif kriz meydana gelebilir.

Ekstrasellüler alandan intrasellüler alana potasyum kayması nedeniyle serum potasyum düzeyleri düşebilir.

Triprolidin dozaşımı yan etkiler bölümünde liste halinde sunulana benzer etkilere neden olabilir. Ek semptomlar ataksi, güçsüzlük, solunum depresyonu, deride ve mukoz membranlarda kuruluk, hiperpireksi, tremor, psikoz, konvulsiyonlar, taşikardi ve aritmileri içerebilir.

Tedavisi:

Tedavi destekleyici ve spesifik semptomlara yönelik olmalıdır. Konvulsiyonlar ve belirgin MSS stimülasyonu, parenteral diazepam ile tedavi edilmelidir. Beta blokerler kardiyovasküler komplikasyonlar ve hipokalemiyi tersine çevirecektir.

Parasetamol ile ilgili:

Parasetamol yetişkinlerde 10 gramdan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrekdir. 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. C-aminopirinden sonra CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir.

Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant 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.

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının, dozla ilişkili komplikasyondur.

Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavisi

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer soğuk algınlığı preparatları
ATC kodu: R05X

Etki mekanizması:

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 anti-inflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; inflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksidler içermesi ve bu hücrel peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

Psödoefedrin, direkt ve indirekt sempatomimetik aktivitesi olan bir üst solunum yolları dekonjestanıdır. Psödoefedrin taşikardi oluşturması ve sistolik kan basıncını yükseltmesi ve merkezi sinir sistemini uyarması bakımından efedrinden daha az güçlüdür. Psödoefedrin, dekonjestan (burnu açıcı ve burun akıntısını durdurucu) etkisini 30 dakika içinde gösterir ve bu etki en az 4 saat devam eder.

Triprolidin, güçlü, kompetitif bir histamin H1-reseptör antagonistidir. Bir alkilamin olarak, ilaç minimum antikolinergik etkiye sahiptir. Triprolidin, tamamen veya kısmen histamin salıverilmesinin tetiklediği durumlarda semptomatik düzelmeye sağlar. Yetişkinlerde 2.5 mg'lık triprolidin tek bir dozunun oral uygulamasını takiben etkinin başlaması, deride histamin nedenli kızarıklık ve kabarcık oluşumunu önleme yeteneğiyle belirlendiği üzere 1-2 saat içindedir. Doruk etkisi yaklaşık 3 saatte meydana gelir ve aktivitesi sonra azalmakla beraber, tek bir dozdan 8 saat sonra, histamin nedenli kızarıklık ve kabarcık oluşumunu önemli oranda önlemeye devam eder.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince barsaklardan 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 dolaşımında 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

Psödoefedrin ve triprolidin oral alımı takiben barsaklardan iyi emilir ve tama yakın oranda emilir. İlk geçiş metabolizasyonuna uğradığına dair bir bulguya rastlanmamıştır. Uygulamadan 1.3 ila 2 saat sonra 180-300 ng/mL'lik doruk kan konsantrasyonuna ulaşır. Çocuklarda ise uygulamadan 24 saat sonra 492 ng/mL'lik doruk konsantrasyonuna ulaşır. Yiyecekler ilacın emilimini geciktirebilir. Nazal dekonjestan etkisi 15-30 dakika içinde başlar ve 3-4 saat süreyle devam eder.

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

Şurup için psödoefedrinin sanal dağılım hacmi (Vd/F) yaklaşık 2.8 litre/kg'dır. Triprolidinin sanal dağılım hacmi yaklaşık 7.5 litre/kg'dır.

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.

Psödoefedrin: Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 5.5 saattir. Psödoefedrin, karaciğerde Ndemetilasyon yoluyla aktif bir metabolit olan norpsödoefedrine kısmen metabolize olur.

Psödoefedrin ve metaboliti idrar yolu ile elimine edilmektedir.

Triprolidin: Yarılanma ömrü yaklaşık 3.2 saattir. Hayvanlar üzerinde yapılan hepatik mikrozomal enzim araştırmaları esas olarak toluen metil grubunun oksitlenmiş bir ürünü ile birkaç triprolidin metabolitinin varlığını göstermiştir.

Eliminasyon:

Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klerensi yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır.

Parasetamolün renal klerensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ya 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.

Psödoefedrin: Dozun % 55 ile % 90'ı değişikliğe uğramadan idrar yolu ile dışarı atılır.

Eliminasyon hız sabiti (Kcl) yaklaşık 0.13 saattir. İdrar asitleştirildiğinde psödoefedrinin idrar yolu ile atım hızı artmaktadır. Bunun tersine idrar pH'ı arttıkça idrar yolu ile atım hızı azalmaktadır.

Triprolidin: İnsanda verilen dozun sadece %1'inin 24 saatlik bir süre içinde değişikliğe uğramamış triprolidin olarak dışarı atıldığı kaydedilmiştir. Triprolidinin görünür toplam vücut klerensi(Cl/F) yaklaşık 30-37 ml/dak/kg'dır. Eliminasyon hız sabiti (Kcl) yaklaşık 0.26 saat⁻¹'tir

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-donorleri 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 klerensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık % 47) düşüren kanıtlar vardır.

Çocuklarda farmakokinetik: Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, major metabolitin glukuronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

Renal ve hepatik yetmezlik olan hastalarda, psödoefedrin veya triprolidin ile yapılmış spesifik çalışmalar yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**Akut Toksikite:**

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. Köpeklere ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bu nedenle bu hayvan cinslerinde oral LD değeri saptanamamıştır.

Kronik Toksikite:

Toksik dozların verilmesinin ardından deney hayvanlarında yavaş kilo artışı, diürez, asidüri ve dehidratasyon ile enfeksiyonlara karşı duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza irritasyonu gözlenmiştir.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:

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.

Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine ilişkin herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur. Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Üreme Toksisitesi:

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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta
Povidon
Krospovidon
Stearik asit
Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz
Hidroksipropilmetil selüloz
Titanyum dioksit
Kinolin sarısı alüminyum lak
İndigo karmin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 20 tabletlik Al/PVC/PVDC blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A. Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Fax: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

200/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.05.2002
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ