

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KONGEST 160 mg/2.5 mg/1 mg pediatrik şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir 5 ml şurup

Parasetamol.....160 mg

Fenilefrin hidroklorür.....2.5 mg

Klorfeniramin maleat.....1 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Sakkaroz.....1582.5 mg

Sorbitol.....1000 mg

Sodyum siklamat.....150 mg

Propil Parahidroksibenzoat.....1 mg

Metil Parahidroksibenzoat.....6 mg.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Sarı renkli, muz kokulu, berrak şurup

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KONGEST, grip ve soğuk algınlığına bağlı ağrı, ateş ve nezlenin semptomatik tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır:

12 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde (44 kg ve üstü): Her 6 saatte bir 20 ml

6-12 yaş grubundaki çocuklarda (22-43 kg): Her 6 saatte bir 10 ml.

Uygulama şekli

Oral yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

KONGEST, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. KONGEST şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon

KONGEST 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. 6-12 yaş arasında kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon

KONGEST'in yaşlılarda kullanımını araştırılmamıştır.

Diğer

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir. (Bkz. Bölüm 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

KONGEST, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeler veya diğer adrenerjik ilaçlara veya içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi >9) veya böbrek hastalığı
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklar
- Koroner arter hastalığı
- Monoamin oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (KONGEST 160 mg/2.5 mg/1 mg pediatrik şurup kullanımından 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Fenilefrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.
- Miksiyon sonrası mesanede bir miktar idrarın kaldığı, prostat adenomu
- Mesane boynunda obstrüksiyon
- Piloroduodenal obstrüksiyon
- Stenoz yapan peptik ülser
- Diabetes Mellitus
- Hipertiroidizm
- Akciğer hastalıkları (astım dâhil)
- Dar açılı glokom
- Feokromasitoma hastalarında
- Epilepsi
- 6 yaş altı kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, 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.

- Önerilen doz aşılmalı veya art 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 2000 mg' ı aşmaması gereklidir.
- Parasetamol akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.
- 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 ilaçları 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.
- 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 parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.
- Miyokardın semptomimetik ilaçlara karşı duyarlılığını arttıran 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, aritmi, iskemik kalp hastalığı
- Serebral ateroskleroz
- 60 yaş üzerindeki hastalarda
- Böbrek yetmezliği
- Perhiz
- Psikoz
- Hipertansiyon
- İdiyopatik ortostatik hipotansiyon
- Prostat hipertrofisi
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- KONGEST, 6 yaşın altındaki çocuklarda zorunlu tıbbi gerekçe olmadan kullanılmamalıdır.
- Ameliyat durumunda tedavinin birkaç gün önceden durdurulması önerilir. Halojenli anestetiklerin kullanılması, hipertansif kriz riskini artırır.
- Solunum güçlüğü durumlarında
- Taşikardi veya palpasyon gelişen duyarlı hastalarda, tedavi durdurulmalıdır.
- KONGEST 160 mg/2.5 mg/1 mg pediyatrik şurup, sakkaroz ve sorbitol içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- KONGEST 160 mg/2.5 mg/1 mg pediyatrik şurup her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".
- KONGEST 160 mg/2.5 mg/1 mg pediyatrik şurup metil/propilparahidroksibenzoat içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol

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

Parasetamolün non-steroidal antiinflatuvar ilaçlarla (NSAİ) birlikte kullanılması, NSAİ'lerin 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 normalleştirilmiş 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.

Fenilefrin hidroklorür

Fenilefrin; monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri (maklobemid dahil), alfa- ve beta-blokerler ve antihipertansifler (debrisokin, guanetidin, rezerpin), fenotiyazin tipi antihistaminler (örneğin prometazin), bronkodilatör sempatomimetikler, trisiklik antidepresanlar (örneğin İmipramin, amitriptilin), guanetidin ya da atropin, dijital, Rauwolfia alkaloidleri, indometazin, metildopa, diğer santral sinir sistemi uyarıcıları ve olasılıkla teofilinle etkileşime girebilme potansiyeline sahiptir.

Oksitosik ilaçlarla birlikte kullanılan fenilefrinin presör etkisinin arttığı, bazı genel anestetiklerle birlikte kullanılan fenilefrinin ender de olsa aritmi riski oluşturduğu bildirilmiştir. İntravenöz ergot alkaloidi (Ergotamin ve metilserjit) kullanan hastalarda kan basıncının aşırı yükselme olasılığı vardır. Digoksin ve kardiyak glikozitler düzensiz kalp atışı

ve kalp krizi riskini arttırır.

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. Klorfeniramin, fenitoin metabolizmasını inhibe eder, bu nedenle fenitoin toksisitesine neden olabilir. Antihistaminikler derideki histamin yanıtını baskılayabileceği için alerji testleri yapılmadan birkaç gün önce kesilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

KONGEST'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi için çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

KONGEST'in 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.

KONGEST, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

KONGEST gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (Fertilite)

KONGEST'in üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KONGEST uyuşukluğa neden olabilir. 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, sersemlik, ağız veya boğaz kuruluğu, baş ağrısı, uykusuzluk, iritabilite ve asabiyet, taşikardi ve palpasyonlar, en sık bildirilen yan etkilerdir. Özellikle çocuklarda, bazen huzursuzluk ve uyku bozuklukları ortaya çıkabilir.

Kabızlık, ishal veya şişkinlik dâhil 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

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

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

Çok seyrek: Agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anaflaksi

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, ensefelopati, insomia, tremor

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst 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

Hepatobilier hastalıklar

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Ürtiker ve diğer deri döküntüleri, kaşıntı, 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.
Asetilsalisilik asiti tolere edemeyen hastalar (örneğin astım hastaları), yaygın olarak (%5-10) parasetamole reaksiyon gösterebilir.

Fenilefrin hidroklorür

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

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Metabolik fonksiyonun endokrin ve diğer düzenleyicileri üzerindeki etkileri

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Sinirlilik, irritabilite, huzursuzluk ve heyecanlanma

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İnsomnia

Kardiyak hastalıkları

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

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

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 (ör: raş, ürtiker, alerjik dermatit), diğer semptomimetiklerle oluşabilecek çapraz duyarlılığın dahil olduğu hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Dizüri, üriner retansiyon, bu daha çok mesane çıkış obstrüksiyonuyla meydana gelir, prostatik hipertrofi gibi
Fenilefrin kap atım hızında hafif bir artışa yol açabilir. Nadiren baş dönmesi, baş ağrısı, hipertansiyon ve huzursuzluk bildirilmiştir.

Klorfeniramin maleat

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Anemi, hemolitik anemi, methemoglobinemi, trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, agranülositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Depresyon, kabuslar

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş dönmesi, iritabilite, konsantre olamama

Bilinmiyor: Baş ağrısı, sedasyon, çocuklarda paradoksisal eksitasyon, yaşlılarda konfüzyonal psikoz

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, palpitasyon, aritmi, hipotansiyon

Solunum sistemi hastalıkları

Seyrek: Bronşial sekresyonda kalınlaşma

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, diyare

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu

Hepato-biliyer hastalıkları

Seyrek: Sarılık dahil hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Ürtiker, ekfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar, fotosensitivite, deri reaksiyonları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas seyirmesi ve inkoordinasyonu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Halsizlik, göğüs sıkışması

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 (TUFAM)'ne bildirilmesi 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

Parasetamolü 10 g'dan fazla alan yetişkinlerde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarı ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. 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 arasında daha iyi ilişki kurar 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. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesi ile birlikte 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: Solgunluk, anoreksi bulantı ve kusma parasetamol doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün görülmeyebilir. Özellikle çocuklarda olmak üzere ajitasyonun izlediği uyku hali, görme bozuklukları, bulantı, kusma, baş ağrısı, dolaşım bozuklukları, koma, konvülsiyonlar, davranış değişiklikleri, hipertansiyon ve bradikardi, antihistaminin parasempatolitik etkisiyle fenilefrinin sempatomimetik etkisinin karşılıklı olarak güçlenmesine bağlı olarak görülebilen semptomlardır.

Tedavi: Akut doz aşımında parasetamol, hepatotoksik etki gösterebilir, karaciğer nekrozuna bile neden olabilir. Hastayı gecikmiş hepatotoksisteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjuge edilmişse metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle hepatotoksiste 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-asetil sistein ile tedavi eşliğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirebilir.

Fenilefrin hidroklorür

Semptomlar: Fenilefrinin doz aşımı advers reaksiyonlar altında listelenen etkilerle benzerdir. Ek semptomlar hipertansiyon ve olası refleks bradikardisini içerebilir. Ciddi olgularda konfüzyon, halüsinasyonlar, nöbetler ve aritmiler meydana gelebilir.

Bununla birlikte ciddi fenilefrin toksisitesi yaratmak için gerekli miktar parasetamolle ilişkili toksisiteye neden olan miktarlardan daha fazla olacaktır.

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

Klorfeniramin maleat

Semptomlar: Sedasyon, SSS paradoksal stimülasyonu, toksik psikoz, nöbet, apne, konvülsiyonlar, antikolinergik etkiler, distonik reaksiyonlar ve aritmi dahil kardiyovasküler kolaps

Tedavi: Gastrik lavaj veya ipeka şurubuyla emezis yoluyla tedaviye başlanmalıdır. Ardından aktif kömür ve katartikler uygulanarak absorpsiyonu azaltılır. Diğer semptomatik ve destekleyici önlemler kalp, solunum, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve sıvı-elektrolit dengesine göre özel dikkatle uygulanmalıdır.

Hipotansiyon ve aritmiler tedavi edilmelidir. SSS konvülsiyonları IV diazepam ile tedavi edilebilir. Ciddi durumlarda hemoperfüzyon kullanılabilir.

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. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf anti-enflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; enflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksidler içermesi ve bu hücrel peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir. Trombosit agregasyonunu inhibe etmez, protrombin cevabını etkilemez.

Fenilefrin hidroklorür, başlıca adrenerjik reseptörler üzerine direkt etkisi olan semptomimetik bir maddedir. Bir nazal dekonjestan olarak üst solunum yolu mukozalarındaki şişkinliği giderir, vazokonstriktör etkisi ile burun ve sinüslerdeki tıkanıklıkları hafifletir.

Klorfeniramin maleat; antihistaminik (antiallerjik) bir madde olup, kılcal damarlardaki geçirgenliği azaltarak burun akıntısı, aksırma, gözde sulanma ve kaşıntı gibi belirtileri giderir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Parasetamol

Emilim: Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince barsaklardan olur. Parasetamol, mide-barsak kanalından hızla ve tam olarak emilir; plazmadaki en yüksek konsantrasyonları, formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan 30-60 dakika sonra elde edilir. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. 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.

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: 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 merkaptirik 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.

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.

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

Böbrek yetmezliği

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 aralığını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği

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 glutasyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün 4 g/gün 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.

Yaşlı hastalarda

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

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 glukronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

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 (Vd) başlangıç: 26-61; kararlı durum dağılım hacmi (Vdss) 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.

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.

Klorfeniramin maleat

Emilim: Klorfeniramin, mide-barsak kanalından nispeten yavaş emilir. Oral uygulama sonrası en yüksek plazma konsantrasyonlarına 2.5-6 saat içinde erişilir. Biyoyararlanımı %25-50 oranındadır.

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

Biyotransformasyon: Karaciğerde belirgin oranda ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. Klorfeniramin yüksek oranda metabolize edilir. Metabolitleri desmetil ve didesmetil klorfeniraminidir.

Eliminasyon: Klorfeniraminin farmakokinetiğinde belirgin bireysel farklılıklar bulunmaktadır; yarı ömrü 2-43 saat arasında bildirilmiştir. Değişmeyen ilaç ve metabolitleri

başlıca idrar yoluyla atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Parasetamol

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.

Köpekler ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur. Bu nedenle bu hayvan cinslerinde oral LD50 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 iritasyonu gözlenmiştir.

Mutojenik ve Tümörojenik Potansiyeli

Sıçanlarda, hepatotoksik doz düzeyinde potansiyel bir genotoksikite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksikite/miyelotoksikitenin 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 artması nedeniyle 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 saptanamamıştır.

Üreme Toksikitesi

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 toksikite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

Fenilefrin hidroklorür

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır

Klorfeniramin maleat

Klorfeniramin uzun zamandır insanlar tarafından kullanılmaktadır ve farmakovijilans verileri çok iyi tolere edildiğini, teratojenik ya da karsinojenik olmadığını ve ciddi doz aşımalarında bile irreversibl herhangi bir toksikite oluşturmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol

Polietilen Glikol 400

Sorbitol Solüsyonu (%70)

Sakaroz (Kristalin)

Propil Parahidroksibenzoat

Metil Parahidroksibenzoat
Sodyum siklamat
Muz Esansı 41-8141-01
Kinolin Sarısı E 104

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 saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Koparma kafalı, beyaz renkli plastik kapaklı 100 ml amber renkli USP Tip-III cam şişede 5 ml'lik şurup kaşığı ile birlikte bulunur.
Dış Ambalaj: Karton kutu

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No:193
Levent 34394
Şişli-İstanbul
Tel : (0212) 339 39 00
Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

211/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.06.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ