

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRİPAMOL tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Parasetamol	325.0 mg
Klorfeniramin maleat	2.0 mg
Psödoefedrin hidroklorür	30.0 mg
Dekstrometorfan hidrobromür	15.0 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz(anhidr)	48.0 mg
Kroskarmeloz sodyum	15.0 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet. Beyaz renkli yuvarlak tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Semptomatik tedaviye yönelik olan GRİPAMOL Tablet grip ve soğuk algınlığı gibi durumlarda ortaya çıkan; ateş, burun tıkanıklığı, öksürük, kırıklık hali ve adale ağrıları, genizde kaşıntı gibi semptomların giderilmesi amacıyla kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hekim tarafından başka şekil önerilmemiş ise 12 yaş üzeri büyük çocuklar ve yetişkinlerde günde 3–4 kez 1–2 tablettir.

Günlük maksimum doz 8 tablettir.

##### Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Hafif ve orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır. (Bkz. Kontrendikasyonlar)

**Pediyatrik popülasyon:** 12 yaş ve üzeri çocuklarda yetişkin dozunda uygulama yapılır. 12 yaş altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:** Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur fakat herhangi bir hastalığın eşlik ettiği durumlarda doz ve dozlama sıklığı uygun bir şekilde azaltılmalıdır. (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

**Diğer:** Alkol alan kişilerde günlük alınan parasetamol dozunun 2 g'ı aşmaması gereklidir. (6 tablet GRİPAMOL) (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

### 4.3. Kontrendikasyonlar

GRİPAMOL tablet aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- İlacın içindeki etkin maddeler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- 12 yaşın altındaki çocuklarda
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliği olan hastalarda
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklarda
- Şiddetli koroner arter hastalığı olanlarda
- Diğer semptomimetik ilaçlar (dekonjestanlar, trisiklik antidepresanlar, iştah baskılayıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) ve beta-blokörler kullanan hastalarda
- Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (GRİPAMOL kullanımından önceki 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil) / RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Psödoefedrin 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
- Akciğer hastalıkları (astım dahil)
- Epilepsi
- Dar açılı glokom

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**12 yaş üstü çocuklarda 7 günden fazla kullanılmamalıdır.** 3 günden fazla süren ateş durumunda ve 5 günde düzelmeyen şikayetlere yenileri eklenir ve ateş devam ederse, öksürük bir haftadan fazla sürer veya tekrarlırsa, öksürüğe ateş ve baş ağrısı eşlik ediyorsa doktora başvurulmalıdır.

- 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 jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin 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.
- Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.
- Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.
- Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.
- Hematopoyetik disfonksiyon durumunda dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması gibi önlemler alınmalıdır.
- Astım, kronik rinit ve kronik ürtikeri olan ve özellikle antiinflamatuar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Duyarlı kişilerde propifenazon ve parasetamol içeren ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anaflaktik şok bildirilmiştir.
- Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Parasetamol, psödoefedrin hidroklorür, klorfeniramin maleat veya dekstrometorfan

hidrobromür içeren diğer ilaçların GRİPAMOL 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.
- Aritmisi olanlarda,
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda,
- İskemik kalp hastalığı olanlarda,
- Diabetes mellitusu olanlarda,
- Hipertiroidizm veya tiroid fonksiyon bozukluğu olanlarda
- Glokomu olanlarda,
- Feokromositoma olanlarda,
- Hipertansiyonu olanlarda,

Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiç bir presör etkisi olmamakla beraber, GRİPAMOL hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda GRİPAMOL'un kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.

- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) ve mesane fonksiyon bozukluğu olanlarda,
- Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda,
- 60 yaş üzerindeki hastalarda,
- Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- Serebral ateroskleroza olanlarda,
- İdiyopatik ortostatik hipotansiyonu olanlarda,
- Uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır. Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere semptomimetik ilaçlarla posterior geri dönüşlü ensefalopati (PRES)/ geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğudur. Olguların çoğu uygun tedavi ile birkaç günde düzelmiştir. PRES/RCVS semptomları gelişmesi halinde psödoefedrin hemen

kesilmelidir.

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

GRİPAMOL Tablet içerisinde yer alan yardımcı maddelerle ilgili uyarılar;

Bu tıbbi ürün laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (0.075 mg, 0.003 mmol) ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Dekstrometorfanın kötüye kullanımı ile ilgili birkaç rapor bulunmakla birlikte, terapötik dozlarda ilaç bağımlılığı oluşturduğu ile ilgili herhangi bir bulgu mevcut değildir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Parasetamol:

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

Metoklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.

Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla 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.

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

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

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin) 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 kolestiramin ile azalabilir.

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

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün absorpsiyon hızı azalabilir.

Psödoefedrin hidroklorür:

GRİPAMOL, MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). Propranolol gibi  $\beta$  adrenerjik blokörler de psödoefedrinin presör etkilerini güçlendirebilir. Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı GRİPAMOL, bretilyum, betanidin, guanetidin debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirdiği için hastalar yakından takip edilmelidir. Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergot alkaloidleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

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.

Dekstrameterfan HBr

Eğer hasta monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI), seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI), ya da depresyon, psikiyatrik ya da duygusal durumlar, ya da Parkinson hastalığı için reçeli ilaçlar alıyorsa, ya da tedavisini keseli 2 hafta olduysa bu ilacı kullanmamalıdır. Eğer hasta tedavisinin bu ilaçlardan birini içerip içermediği konusunda emin değil ise, ilacı almadan önce doktora ya da eczacıya danışmalıdır.

Kinidin dektrometerfanın serum konsantrasyonunu önemli derecede arttırabilir ve bu iki ajan birlikte kullanıldığında bazı hastalarda dekstrometerfan toksisitesi yaşanabilir.

Amiodaron dekstrometorfanın serum konsantrasyonunu arttırabilir.

Siklopropan, halotan ya da benzeri halojenli anesteziik maddelerle ameliyata girecek hastalarda kullanımdan kaçınmalıdır.

Dekstrometorfan, serotonin sendromuna neden olabildikleri için monoamin oksidaz inhibitörleri, furazolidon, linezolit, prokarbazin ve fluoksetin’le birlikte kullanılmamalı ya da dikkatle kullanılmalıdır.

Dekstrometorfan; penisilin, tetrasiklin, salisilat ve yüksek oranda sodyum ve potasyum iyodür ile geçimsizdir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C’dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

GRİPAMOL Tablet’in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

##### **Gebelik dönemi**

GRİPAMOL için, gebelikte maruz kalmaya ilişkin klinik 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.

GRİPAMOL, gebelik döneminde yalnızca doktor tavsiyesi ile ve ilacın risk/fayda oranı göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Emzirme döneminde hekime danışılmadan kullanılmamalıdır.

Psödoefedrin anne sütüne az miktarda geçer, fakat bunun emzirilen bebeklerdeki etki derecesi bilinmemektedir. Ağız yoluyla tek doz psödoefedrin verilen annenin sütüyle 24 saat içinde bunun % 0.5-0.7’sinin atılacağı tahmin edilmektedir. Klorfeniramin maleat anne sütüne önemli miktarda geçer; bu düzeyde ilacın bebek için zararlı etki oluşturduğu bilinmemekle beraber kullanılmaması önerilir. Klorfeniramin maleat ve diğer antihistaminikler laktasyonu inhibe edebilir.

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

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

GRİPAMOL Tablet’in üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

GRİPAMOL uyuşukluğa, bazı hastalarda ise baş dönmesi veya somnolansa neden olabilir. Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Sedatif etkisi nedeniyle araç ve makine kullanmayı olumsuz yönde etkileyebilir. Uyku hali, trankilizanlar ve alkollü içeceklerin kullanımıyla artabilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

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

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

SİSTEM ORGAN SINIFI	Advers reaksiyonlar	SIKLIK			
		Parasetamol	Psödoefedrin	Klorfeniramin	Dekstrometorfan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Seyrek <sup>1</sup>		Seyrek	
	Hemolitik anemi	Seyrek		Seyrek	
	Methemoglobinem	Seyrek <sup>1</sup>		Seyrek	
	Trombositopeni	Seyrek <sup>2</sup>		Seyrek	
	Trombositopenik purpura	Seyrek <sup>2</sup>		Seyrek	
	Lökopeni	Seyrek <sup>2</sup>		Seyrek	
	Nötropeni	Seyrek <sup>2</sup>		Seyrek	
	Pansitopeni	Seyrek <sup>2</sup>		Seyrek	
	Agranülositoz	Çok		Seyrek	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik	Seyrek			
	Anafilaksi	Seyrek			
	Lyell sendromu	Çok			
	Bronkospazm	Bilinmiyor			
	Pozitif alerji testi	Bilinmiyor			
	İmmün trombositopeni	Bilinmiyor			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi			Seyrek	
Psikiyatrik hastalıkları	Sinirlilik		Yaygın		
	İnsomnia		Yaygın		
	Yorgunluk		Yaygın olmayan		
	Telaş hali		Yaygın olmayan		

	Ajitasyon		Yaygın olmayan		
	Halüsinasyon		Seyrek <sup>3</sup>		
	Paranoid delüzyon		Seyrek		
	Eksitabilite		Seyrek		
	Depresyon			Seyrek	
	Kabuslar			Seyrek	
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş ağrısı	Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor	
	Baş dönmesi	Yaygın		Seyrek	
	Somlonans	Yaygın			
	Parestezi	Yaygın			
	Santral sinir sistemi stimülasyonu	Bilinmiyor			
	Ensefalopati	Bilinmiyor			
	İnsomnia	Bilinmiyor			
	Tremor	Bilinmiyor			
	Sersemlik		Yaygın		Yaygın olmayan
	İrritabilite		Bilinmiyor	Seyrek	
	Anksiyete		Bilinmiyor		
	Konsantre olamama			Seyrek	
	Sedasyon			Bilinmiyor	
	Çocuklarda paradoksal eksitasyon			Bilinmiyor	
	Yaşlılarda konfüzyonel psikoz			Bilinmiyor	
	Rehavet				Yaygın olmayan
	Serotonin sendromu				Çok seyrek
<b>Göz hastalıkları</b>	Bulanık görme			Seyrek	

<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	Tinnitus			Seyrek	
<b>Kardiyak hastalıkları</b>	Taşikardi		Seyrek	Seyrek	
	Hipertansiyon		Seyrek		
	Diğer kardiyak disritmiler		Seyrek		
	Palpitasyon			Seyrek	
	Aritmi			Seyrek	
	Hipotansiyon			Seyrek	
<b>Vasküler hastalıkları</b>	Kan basıncı artışı		Seyrek <sup>4</sup>		
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>	Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri	Yaygın			
	Analjezik astım sendromu da dahil astım	Seyrek			
	Bronkospazm	Seyrek			
	Bronşial sekresyonda kalınlaşma			Seyrek	
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>	Gastrointestinal bozukluk				Yaygın olmayan
	Bulantı	Yaygın	Yaygın	Seyrek	Yaygın olmayan
	Kusma	Yaygın	Yaygın	Seyrek	Yaygın olmayan
	Dispepsi	Yaygın		Seyrek	Yaygın olmayan
	Flatulans	Yaygın			
	Karın ağrısı	Yaygın		Seyrek	
	Konstipasyon	Yaygın			
	Gastrointestinal kanama	Yaygın olmayan			
	Diyare	Seyrek		Seyrek	
	Ağız kuruluğu		Yaygın	Bilinmiyor	

<b>Hepato-biliyer hastalıkları</b>	Hepatik bozukluk	Seyrek <sup>1</sup>			
	Sarılık dahil hepatit			Seyrek	
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları</b>	Deri döküntüsü	Seyrek			
	Kaşıntı	Seyrek			
	Ürtiker	Seyrek		Bilinmiyor	
	Alerjik ödem	Seyrek			
	Alerjik reaksiyonlar (döküntü, kurdeşen, ciltte ödem)				Çok seyrek
	Anjiyoödem	Seyrek			
	Akut jeneralize eksantematöz püstülozis	Seyrek*			
	Eritema multiform	Seyrek			
	Stevens-Johnson sendromu	Seyrek*			
	Toksik epidermal nekroliz	Seyrek*			
	Deri döküntüleri		Seyrek		
	Hipersensitivite reaksiyonları		Seyrek		
	Diğer semptomatik metiklerle çapraz		Seyrek		
	Alerjik dermatit		Seyrek <sup>5</sup>		
	Eksfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar			Bilinmiyor	
	Fotosensitivite			Bilinmiyor	
	Deri reaksiyonları			Bilinmiyor	

<b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Kas seğirmesi ve inkoordinasyonu			Bilinmiyor	
<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b>	Papiler nekroz	Yaygın olmayan <sup>2</sup>			
	Dizüri		Yaygın olmayan		
	Üriner retansiyon		Yaygın olmayan <sup>6</sup>	Bilinmiyor	
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	Halsizlik			Seyrek	
	Göğüs sıkışması			Seyrek	

<sup>1</sup> Parasetamolün çok miktarda alınması durumunda

<sup>2</sup> Parasetamolün uzun süre kullanılması durumunda

<sup>3</sup> Özellikle çocuklarda

<sup>4</sup> Sistolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir.

<sup>5</sup> Psödoefedrin kullanımıardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çeşitli alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir.

<sup>6</sup> Erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme durumu hazırlayıcı bir faktör olabilir.)

\*Ölümcül sonuçlara neden olabilir.

Aşağıdaki yan etkiler ürün pazara verildikten sonra gözlenmiştir ve sayısı bilinmeyen bir popülasyondan elde edildiğinden sıklığı bilinmemekle birlikte çok seyrek görülecekleri tahmin edilmektedir.

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Çok seyrek: Serotonin sendromu (belirtileri: şuur değişiklikleri, uykusuzluk, kas seğirmesi, hiperrefleksi (diz kapağının atması), terleme, sallantı ve yüksek tansiyon)

#### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları:**

Çok seyrek: Alerjik reaksiyonlar (döküntü, kurdeşen, ciltte ödem)

#### **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

##### Parasetamol

Parasetamolü 10 g'dan fazla parasetamol alan yetişkinlerde toksisite olasılığı vardır. Ayrıca, 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 saatte veya daha uzun sürelere uzar. <sup>14</sup>C-aminopirinden sonra <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının 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.

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

##### Dekstrometorfan

Semptomlar: Dekstrometorfan HBr toksisitesine bağlı olarak bulantı, kusma, görme bozuklukları, santral sinir sistemi bozuklukları ve üriner retansiyon görülür.

Dekstrometorfan doz aşımı yan etkiler bölümünde liste halinde sunulana benzer etkilere neden olabilir. Çok fazla aşırı dozu takiben ek semptom olarak eksitasyon , zihinsel karışıklık, yorgunluk, sinirlilik ve huzursuzluk, sersemlik, ataksi, distoni, halüsinasyonlar, psikoz ve solunum baskılanması görülebilir.

Tedavi: Özel bir dekstrometorfan antagonisti olarak nalokson, çocuklarda başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

Psödoefedrin

Semptomlar: Psödoefedrin doz aşımında eksitasyon, huzursuzluk, halüsinasyon, hipertansiyon ve aritmi gibi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem semptomları ortaya çıkabilir. Şiddetli olgularda psikoz, konvülsiyon, koma ve hipertansif kriz gelişebilir. Potasyumun hücre dışından hücre içine kayması nedeniyle serum potasyum düzeyi düşebilir.

Tedavi: Solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. Beta blokörler kardiyovasküler komplikasyonları ve hipokalemiyi düzeltebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için asit diürezi veya diyaliz yapılabilir.

Klorfeniramin maleat

*Semptomlar:* Sedasyon, SSS paradoksal stimülasyonu, toksik psikozis, 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 grubu : Diğer soğuk algınlığı preparatları

ATC kodu : R05X

#### **Etki mekanizması:**

Parasetamol

Parasetamol, analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamolün terapötik etkilerinin, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Parasetamolün periferik siklooksijenaza oranla santral siklooksijenaz üzerine daha etkili inhibitör olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf anti-enflamatuvar özellikler

gösterir. Bu durum; enflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksitler içermesi ve bu hücrel peroksitlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

#### Psödoefedrin HCl

Psödoefedrin, doğrudan veya dolaylı sempatomimetik aktiviteye sahiptir ve etkili bir üst solunum yolları dekonjestanıdır. Psödoefedrin, sistolik kan basıncının yükseltilmesinde ve taşikardi yaratılmasında efedrinden daha az etkilidir, ayrıca merkezi sinir sisteminin uyarılmasında da etkisi daha düşüktür. Psödoefedrin 4 saat süren dekonjestan etkisine 30 dakika içinde ulaşır.

60 mg psödoefedrinin, soğuk algınlığı ve rinitli hastalarda ve normal kişilerde ve alerjik rinitli hastalarda histamin uygulanmasından sonra nazal hava akımı ile ölçüldüğü şekilde, etkili bir nazal dekonjestan olduğu gösterilmiştir.

#### Klorfeniramin maleat

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

Dekstrometorfan: Dekstrometorfan opioid olmayan antitussif (öksürük giderici) bir preparattır. Antitussif etkisini medulla oblongatada bulunan öksürük merkezi üzerinde gösterir ve öksürük refleksi eşliğini yükseltir. 10-20 mg'lık tek bir oral dekstrometorfan dozu 1 saat içinde antitussif etkisini gösterir ve etkisi en az 4 saat sürer.

Analjezik etkisi yoktur, sedatif aktivitesi ise oldukça düşüktür.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Parasetamol

##### Emilim

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

##### Dağılım:

Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0.95 l/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz.

Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

##### Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1.5-2.5 saat arasındadır. Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

#### 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'ye bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır.

#### Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:

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

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Renal yetmezlikte farmakokinetik: 2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonu 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 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) düşündüren kanıtlar vardır.

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

## **Psödoefedrin hidroklorür**

### Emilim:

Psödoefedrin, oral uygulama sonrasında herhangi bir presistemik metabolizma olmadan, gastrointestinal kanaldan hızlıca ve tamamen emilir. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, 60mg psödoefedrinin verilmesi yaklaşık 1.5 saat sonra ( $T_{maks}$ ) yaklaşık 180 ng/ml'lik bir doruk plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) yaratmıştır.

### Dağılım:

Psödoefedrinin görünen dağılım hacmi (Vd/F) yaklaşık 2.8 l/kg'dır.

### Biyotransformasyon:

Psödoefedrinin plazma yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) yaklaşık 5.5 saattir. Erkeklerde psödoefedrin çok az metabolize olur, yaklaşık %90'ı değişmeden idrarla atılır. Yaklaşık %1'i karaciğerde metabolize olur, N-demetilasyon ile norpsödoefedrine dönüşür.

### Eliminasyon:

Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır; dozun % 55 ile % 90'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klerensi (Cl/F) 7.5 ml/dak/kg'dır. Sabit eliminasyon hızı yaklaşık  $0.13sa^{-1}$ 'dir. İdrar asitlendiğinde psödoefedrinin idrar ile dışarı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'si arttıkça, idrar ile dışarı atılma hızı azalır. Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır. Zayıf bir temelde, böbrekten atılım düzeyi idrarın pH'sine bağlıdır. Düşük idrar pH'sine, tübüler geri emilim minimaldir ve idrar akış hızı ilacın klerensini etkilemez. Yüksek pH'de (>7.0), psödoefedrin yaygın şekilde renal tubülde geri emilir ve renal klerens idrar akış hızına bağlıdır.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği artmış plazma düzeylerine yol açar.

Psödoefedrin ile böbrek yetmezliğinde yapılmış spesifik çalışma yoktur. Ancak çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaran psödoefedrin  $C_{max}$  değeri 1.5 misli artmıştır.  $T_{max}$  değeri böbrek hastalarında değişmemiştir. Yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere nazaran hafif ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla 3-12 misli artmıştır.

### Karaciğer yetmezliği:

Hepatik yetmezliği olan hastalarda psödoefedrin ile yapılmış hiçbir spesifik çalışma

yoktur.

#### Yaşlı hastalarda:

Yaşlı hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin uygulanmasını takiben psödoefedrin için görülen  $t_{1/2}$  sağlıklı gönüllülerdekinin 1.4 katı olmuştur. Görünen Cl/F sağlıklı gönüllülerdekinin 0.8 katı olmuştur ve  $V_d/F$  değişmemiştir. Psödoefedrin ile yaşlılarda yapılmış spesifik bir çalışma yoktur.

### **Klorfeniramin maleat**

#### Emilim:

Klorfeniramin, mide-bağırsak 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 ve eliminasyon:

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

### **Dekstrometorfan HBr**

#### Emilim:

Dekstrometorfan: Dekstrometorfan metabolizmasındaki bireysel farklılıklardan ötürü, farmakokinetik değerleri oldukça değişkendir. 20 mg dekstrometorfan dozunun alınmasını takiben sağlıklı gönüllülerde, uygulamadan 2.5 saat sonra  $C_{maks}$  litrede < 1 mikrogram'dan 8 mikrogram'a değişkenlik göstermiştir.

#### Biyotransformasyon:

Dekstrometorfan: Dekstrometorfan oral alımı takiben karaciğerde hızlı ve geniş ölçüde ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. İnsan gönüllerde genetik olarak kontrol edilen o-demetilasyon dekstrometorfan farmakokinetiğinin başlıca determinantıdır. Bu oksidasyon sürecinin farklı fenotipleri vardır ve bu denekler arasında oldukça değişken bir farmakokinetiğe yol açar. Dekstrometorfan başlıca metabolit olup antitussif etkisi de vardır.

#### Eliminasyon:

Dekstrometorfan: Metabolize olmayan dekstrometorfan, üç demetillenmiş morfinan metabolitiyle beraber: dekstrometorfan (3-hidroksi-N-metilmorfinan olarak d bilinir), 3-hidroksimorfinan ve 3-metoksimorfinan idrardaki konjugasyon ürünleri olarak belirlenir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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.

Köpeklere ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bu nedenle bu hayvan cinslerinde oral LD<sub>50</sub> değeri saptanmamıştır.

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

#### **Psödoefedrin hidroklorür**

Bakteri ve memelilere yapılan in vivo ve in vitro tahlillerinde psödoefedrinin genotoksik olmadığı saptanmıştır.

Psödoefedrinin karsinojenik potansiyeli olup olmadığı hakkında yeterli bilgi yoktur. Psödoefedrin, sıçanlarda 432 mg/kg/gün oral doza veya tavşanlarda 200 mg/kg/gün oral doza kadar teratojenik etki göstermemiştir.

#### **Klorfeniramin maleat**

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır.

## **Dekstrometorfan**

Dekstrometorfanın büyük miktarlarda uzun süre alınmasıyla bile, santral sinir sistemi ya da herhangi diğer organ sistemlerinde irreversibl toksisitesi olduğunu gösteren bir bulgu bulunmamaktadır. Mevcut verilere göre dekstrometorfan, teratojenik, mutajenik ya da karsinojenik değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mısır nişastası  
Mikrokristal selüloz  
Laktoz(anhidr)  
Kroskarmeloz sodyum  
Kolloidal silikon dioksit  
Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi yoktur.

### **6.3. Raf mr**

24 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25° C'in altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklanır.

### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği**

Karton kutu içinde, PVC / Alu folyo ve Blister ambalajda 30 tablet.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

“Tıbbi rnlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.ř.  
Mahmutbey Mah. Kuđu Sok. No:18  
Bağcılar / İstanbul  
Telefon: (0212) 410 39 50  
Faks: (0 212) 447 61 65

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

211/81

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 19.06.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**