

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

A-FERİN® 300 mg/2 mg/10 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül;	
Parasetamol	300 mg
Klorfeniramin maleat	2 mg
Kodein fosfat	10 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum lauril sülfat	0.0770 mg
Tartrazin (E102)	0.0693 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Gri-kırmızı renkli kapsül içinde homojen beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Grip ve soğuk algınlığına bağlı burun akıntısı, aksırma, burun ve boğazda kaşıntı, baş ağrısı, adale ağrısı, boğaz ağrısı, vücut kırıklığı, ateş, nezle, gözlerde sulanma ve kaşıntı gibi durumlara eşlik eden kuru öksürüğün semptomatik tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde ve 12 yaş üstü çocuklarda günde 3 kez 1 kapsül

12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Hekim önerisi yoksa üç ardışık günden daha fazla kullanılmamalıdır.

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

12-18 yaş arası çocuklarda kodein için günlük maksimum doz 240 mg' ı geçmemelidir. Bu doz gün içinde dörde bölünerek altışar saatten daha az ara vermemek koşuluyla alınabilir. Etkili olan en düşük doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Eğer ağrı tedavisinde başarı sağlanamadıysa tedavi süresi 3 gün ile sınırlandırılmalı, tedavi hekim tarafından tekrar değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

Oral olarak uygulanır. Bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif-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:

A-FERİN kapsül, içerisindeki kodein nedeniyle doktor tavsiyesi olmadan 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Parasetamolün yaşa bağlı nedenlerle geriatrik hastalarda kullanımını sınırlayacak bir neden bildirilmemiştir. Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur; fakat, zayıf, hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlama sıklığı azaltılmalıdır (bkz. bölüm 5.2.). Klorfeniramin maleatın nörolojik antikolinergik etkisinin yaşlılarda görülme olasılığı daha fazladır. Bu nedenle daha düşük dozlarda kullanılmalıdır (günlük maksimum 3 kapsül).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, ilacın diğer bileşenlerine veya diğer adrenerjik ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda. kontrendikedir.

Parasetamol:

- Parasetamol ya da diğer bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılık, Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliği varsa kullanılmamalıdır.

Klorfeniramin maleat:

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) klorfeniraminin antikolinergik özelliklerini şiddetlendirebileceği için; son 14 gün içinde MAO inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda kontrendikedir.

Bakterilere karşı etkili ilaç olan furazolidon belirgin MAO inhibisyonu yaptığından, A-FERİN KAPSÜL ile birlikte kullanılmamalıdır.

Kodein fosfat:

- Akut respiratuvar depresyon, kodeine veya diğer opioid analjeziklere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, karaciğer hastalığı olanlarda, alkol bağımlılığı olanlarda, paralitik ileusu olan ya da şüphelenilen hastalarda, akut diyare durumlarında, kafa içi basıncın arttığı durumlarda veya kafa travması geçirenlerde kullanılmamalıdır.
- 12 yaşından küçük çocuklarda,
- Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisi için uygulanan tonsillektomi ve/veya adenodektomi sonrasında, post- operatif ağrı kontrolü için 18 yaş altında,
- Riskleri nedeniyle, CYP2D6 ultra hızlı metabolize eden kişiler hangi yaşta olursa olsun kodein kullanımı kontrendikedir.
- Emzirme dönemindeki kadınlarda kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Parasetamol:

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/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.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolü 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 parasetamol 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 parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

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.

Parasetamol içeren diğer ilaçların A-FERİN KAPSÜL 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.

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

Klorfeniramin maleat:

Epilepsi, glokom dahil göz içi basıncının artışı, şiddetli hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, bronşit, bronşektazi, astım, prostat hipertrofisi, idrar retansiyonu ve karaciğer hastalıkları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Nörolojik antikolinergik etkinin ve paradoksal uyarımın yaşlılarda ve çocuklarda görülme olasılığı daha fazladır.

Alkollü içkiler, antihistaminik, sedatif ve soğuk algınlığı ilaçlarla klorfeniramin maleat bir arada alınmamalıdır.

Kodein fosfat:

Aşağıdaki durumlarda kodein fosfat dikkatli olarak kullanılmalıdır:

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte eş zamanlı kullanımı, santral sinir sisteminde eksitasyona veya depresyona neden olabileceğinden önerilmemektedir.

Ciddi karaciğer bozukluğu olanlarda kaçınılmalıdır. Kodein koma gelişimini kolaylaştırabilir. Böbrek yetmezliğinde

Hipotirodizmde

İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda. Kodein barsak peristaltizmini azaltıp kolon basıncı ile birlikte tonusunu arttırabileceğinden divertikülit, akut kolit, psödomembranöz kolite eşlik eden diyare veya bağırsak ameliyatları sonrasında dikkatli kullanılmalıdır.

Konvülsiyon geçiren hastalarda nöbetler tetiklenebilir veya şiddetlenebilir.

Uyuşturucu ve alkol bağımlılarında.

Safra kesesi hastalığı veya taşı olanlarda. Opioidler biliyer kontraksiyonuna neden olabilir. Biliyer hastalıklarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Gastrointestinal sistem operasyonu geçirenlerde. Opioidler gastrointestinal motiliteyi değiştirebileceğinden yakın zamanlı gastrointestinal sistem operasyonu geçirenlerde dikkatli kullanılmalıdır.

Üriner sistem operasyonu geçirenlerde. Yakın zamanlı cerrahi geçirenler kodein kullanımına bağlı konstipasyon ve üretral sfinkter spazmı sonucunda üriner retansiyona daha yatkın hale gelebilir.

Feokromositoması olanlarda. Opioidler endojen histamin salınımını uyararak katekolamin salınmasını tetikleyebilir.

Prostat hipertrofisi olanlarda

Addison Hastalığı gibi Adrenokortikal yetmezliği olanlarda

Hipotansiyon ve şok durumunda

Miyastenia gravis hastalığında

Solunum fonksiyonu azalmış olanlarda veya astım öyküsü olanlarda

Gebelikte

Genç hastalara göre yaşlı hastalar opioid analjezikleri daha yavaş metabolize ve elimine edebilir.

Nöromüsküler bozuklukları; şiddetli kardiyak ya da solunum bozuklukları; üst solunum veya akciğer enfeksiyonları; çoklu travma veya uzamış operasyon işlemleri haiz solunumu risk altında olan çocuklarda kodein kullanımı önerilmez.

12 yaş ve üzeri çocuklarda kodein kullanımı apne, solunum depresyonu ve pediatrik ölümlere neden olabileceği için yarar- risk değerlendirilmesi yapılarak dikkatli kullanılmalıdır.

Uzun süreli kullanımı durumunda periyodik olarak yarar- risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

CYP2D6 metabolizması

Kodein kısmen CYP2D6 tarafından metabolize edilir. Hastada bu enzimin eksikliğinin bulunması ya da tamamen olmaması durumunda yeterli düzeyde analjezik etki elde edilemeyecektir. Tahmini olarak beyaz ırkın yaklaşık %7'sinde bu enzim eksikliğinin bulunduğu düşünülmektedir. Ultra hızlı metabolizörlerde, daha düşük dozlarda bile opioid toksisitesine bağlı yan etki gelişme riskinde artış bulunmaktadır.

Opioid toksisitesinin genel belirtileri mide bulantısı, kusma, kabızlık, iştahsızlık ve uyku halidir. Şiddetli vakalarda dolaşım ve solunum depresyonu semptomları içerebilir. Farklı toplumlarda, ultra-hızlı metabolize yaygınlığı tahminler aşağıda özetlenmiştir:

Popülasyon	Prevelans
Etiyopya	%29
Amerikan (afrikalı)	% 3.4-6.5
Asya	% 1.2-2
Kafkas	%3.6- 6.9
Yunan	% 6.0
Macar	%1.9
Kuzey Avrupa	%1-2

A-FERİN'in her dozu 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

A-FERİN tartrazin içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol:

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

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

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

Klorfeniramin maleat:

Klorfeniraminin hipnotik ve anksiyolitik ilaçlarla birlikte kullanımı sedatif etkiyi arttırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla eş zamanlı kullanılmamalıdır.

Klorfeniramin fenitoin metabolizmasını inhibe eder ve fenitoin toksisitesine yol açabilir.

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri antihistaminiklerin antikolinergik etkilerini arttırabilir. Birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Kodein fosfat:

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kodein kullanımı şiddetli eksitasyona veya depresyona neden olduğu bildirilmiştir.

Alkol birlikte kodein kullanımı sedatif ve hipotansif etkisini artırarak solunum depresyonu riskini arttırmaktadır.

Sedatif antihistaminiklerle birlikte kullanımı solunum depresyonunu kolaylaştırmaktadır.

Trisiklik antidepressanlar opioid analjeziklerin depresan etkilerini arttırabilir. Kodein, antipsikotiklerin sedatif ve hipotansif etkilerini, anksiyolitiklerle ve hipnotiklerin sedatif etkilerini arttırabilir.

Kodein, loperamid ve kaolin gibi antidiyareik ve antiperistaltik ajanların konstipasyon riskini arttırabilir

Antikolinergikler ile birlikte kullanımı (örn. atropin) paralitik ileus yol açabilen ciddi kabızlık ve / veya üriner retansiyona neden olabilir.

Kodein, metoklopramid ve domperidonun gastrointestinal etkilerini antagonize edebilir.

Antihipertansif ilaçların hipotansif etkileri artabilir.

Antipsikotik ilaçların sedatif ve hipotansif etkileri artabilir.

Diğer narkotik analjeziklerin, alkol, genel anesteziğin, trankilizanların, sedatiflerin, hipnotiklerin, trisiklik antidepressanların, fenotiyazinin, iskelet-kas gevşeticilerinin etkilerini arttırıp santral sinir sistemi depresyonuna neden olabilir.

Ritonavir kodein gibi opioid analjeziklerin plazma seviyelerini arttırabilir.

Kodein meksiletin emilimini geciktirir ve böylece antiaritmik etkisini azaltabilir.

Simetidin gibi antiülser ilaçlar opioid analjeziklerin metabolizmasını inhibe ederek plazma konsantrasyonunu arttırabilir.

Siprofloksasin öncesi kodein ile premedikasyon antibiyotiğin plazma konsantrasyonunu azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

A-FERİN tedavisinin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolü üzerine etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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

Parasetamol 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.

Gebe kadınlarda klorfeniramin maleat kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmiyor. Klorfeniraminin 3. trimesterde kullanımı yenidoğanlarda ve prematüre neonatallerde olumsuz etkilerle sonuçlanabilir. Doktor tarafından önerilmedikçe hamile kadınlarda kullanılmamalıdır.

Yapılan hayvansal çalışmalarda opioid analjeziklerin plasentayı geçerek fetusta ossifikasyonu azaltarak rezorpsiyona neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca dolaşımda maternal dolaşımdakine benzer düzeylere ulaşır solunum depresyonu ve kalp malformasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir. Annede doğum sırasında gastrik staz ve inhalasyon pnömoni riski de artabileceği bildirilmiştir. Doğumun son dönmelerinde ve prematür infant doğumlarında kullanımından sakınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Klorfeniramin maleat diğer antihistaminikler gibi anne sütüne geçebilir ve laktasyonu engelleyebilir. Bu nedenle emziren annelerin doktor tavsiyesi olmadan bu ilacı kullanmaları sakıncalıdır.

CYP2D6'nın ultra hızlı metabolizörü olan kişilerde, anne sütündeki aktif metabolit düzeyi daha fazladır ve nadiren infantlarda opioid toksisitesi semptomları görülebilir. Anne ya da bebekte opioid toksisite belirtileri görülürse, ilaç kullanımına son verilmelidir. Gerekğinde naloksan kullanılabilir.

Kodein anne sütü aracılığı ile bebeğe geçtiğinden emziren anneler kodein kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

Klorfeniraminin ve kodeinin üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisini değerlendiren yeterli veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Parasetamol

Bazı hastalarda parasetamol kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. Parasetamol kullanan hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler sırasında dikkatli olmaları gerekmektedir.

Klorfeniramin maleat

Klorfeniramin maleatın antikolinergik etkisi uyuklama, baş dönmesi, bulanık görme ve psikomotor bozukluklara neden olur. Sedasyona yol açabilir.

Kodein Fosfat

Kodein, araç ve makine kullanımı gibi dikkat gerektiren işlerdeki performansı etkileyen mental ve/veya fiziksel bozukluklara neden olabilir: halüsinasyon ve konfüzyon meydana gelebilir. Dikkat gerektiren makinelerde çalışanlarda, tehlikeli ve/veya yüksek yerlerde çalışanlarda veya vasıta kullananlarda kazaya neden olabileceğinden, A-FERİN kapsül kullanımını sırasında bu gibi işler yapılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar ve satış sonrası gözetim çalışmalarından elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: 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 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, insomni, 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

Hepatobiliyer 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 papiler nekroz bildirilmiştir.

Klorfeniramin maleat:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hemolitik anemi, kan diskrazileri

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar, anjioödem, anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Konfüzyon*, depresyon, eksitasyon*, iritasyon*, kabus görme*

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyuşukluk, sedasyon

Yaygın: Konsantrasyon ve koordinasyon bozukluğu, baş dönmesi, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Palpitasyon, taşikardi, aritmi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bronşial sekresyonların koyulaşması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu

Bilinmiyor: Kusma, karın ağrısı, diyare, dispepsi

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Sarılık, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor:

Eksfoliyatif dermatif, raş, ürtiker, fotosensitivite

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas çekilmesi, kas güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: İdrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Bilinmiyor: Göğüste tıkanıklık

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

Kodein Fosfat

İmmun sistem hastalıkları

Bilinmiyor: (histamin salımına bağlı olabilir) Döküntü, ürtiker, kaşıntı, nefes almada zorluk gibi, aşırı terleme, kızarıklık ya da yüzde kızarıklık

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: konfüzyon, uyuşukluk, halsizlik, yorgunluk, vertigo, baş dönmesi, ruh hali değişiklikleri, halüsinasyonlar, eksitasyon (huzursuzluk / heyecan), konvülziyon, mental depresyon, baş ağrısı, ya da kabuslar, kafa içi basıncında artış, tolerans ya da bağımlılık, disfori, hipotermi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Miyozis, bulanık veya çift görme

Kardiyovasküler hastalıkları

Bilinmiyor: bradikardi, çarpıntı, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: solunum depresyonu (yüksek dozlarda)

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: konstipasyon (çok uzun süreli kullanımda), safra spazmı, bulantı, kusma, ağız kuruluğu.

Kemik ve bağ dokusu hastalıkları:

Bilinmiyor: kas sertliği

Ürogenital sistem hastalıkları

Bilinmiyor: üreter spazmı, idrar sıklığında miktarında azalma, üriner retansiyon

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Bilinmiyor: libido ve potens azalması

Yoksunluk etkileri:

Tedavinin aniden kesilmesi, yoksunluk semptomlarına neden olabilir. Bu semptomlar tremor, insomnia, yerinde duramama, iritabilite, anksiyete, depresyon, anoreksi, bulantı, kusma, diyare, terleme, lakrimasyon, rinore, aksırma, esneme, piloereksiyon, midriyazis, güçsüzlük, pireksi, kas krampları, dehidrasyon; kalp atımının, solunum sayısı ve kan basıncının artmasıdır. NOT: Tedavi kesildikten sonra tolerans hızla azalır; bu nedenle daha önce tolere edilmiş bir doz ölümcül olabilir. Kodeinin düzenli uzun dönem kullanımının bağımlılık ve toleransa neden olduğu bilinmektedir. Tedavi kesildiğinde yerinde duramama ve iritabilite semptomları meydana gelebilir.

Kodeinin düzenli olarak uzun süreli kullanımının bağımlılığa, huzursuzluk ve sinirlilik semptomlarına yol açtığı bilinmektedir.

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 bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr e- posta: tufam@titck.gov.tr tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Parasetamol:

Yetişkinlerde 10 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 sürelere 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.

Semptom ve belirtiler:

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

Tedavi:

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.

Klorfeniramin maleat:

Klorfeniramin maleatın aşırı dozu, genelde antihistaminik, antikolinergik ilaçların aşırı doz alımı gibi tedavi edilir.

Semptom ve belirtiler:

Klorfeniraminin tahmini letal dozu 25-50 mg/kg arasındadır. Sedasyon, SSS'nin paradoksal eksitasyonu, toksik psikoz, konvülsiyon, apne, antikolinergik etkiler, distonik reaksiyonlar ve aritmilerinde dahil olduğu kardiyovasküler kollaps doz aşımının semptom ve bulguları arasındadır.

Tedavi:

Semptomatik ve destekleyici önlemler kardiyak, respiratuvar, renal, hepatik fonksiyonları ve ayrıca sıvı ve elektrolit dengesi dikkate alınarak sağlanmalıdır. Yakın zamanda oral yolla aşırı doz alınmışsa aktif kömür ile tedavi edilebilir (1saat içinde uygulanması tedaviyi en iyi kılar). Hipotansiyon ve aritmi dikkatlice tedavi edilmelidir. Konvülsiyonlar i.v. diazepam ile tedavi edilebilir. Hemoperfüzyon ciddi durumlarda tercih edilebilir.

Kodein fosfat:

Kodein aşırı dozu alkol ve psikotropik ilaç alımı ile daha belirgin hale gelir.

Semptom ve belirtiler:

Solunum depresyonu merkezi sinir sistemi depresyonu bağlı gelişebilir, ancak alkol veya sedatif ajanlar ile birlikte alınmadığı sürece şiddetli olması olası değildir. Pupiller toplu iğne boyutlarına gelebilir, bulantı ve kusma sık görülür. Hipotansiyon ve taşikardi mümkündür, ancak çok olası değildir.

Tedavi:

Açık hava yolunun ve hayati bulguların izlenmesi gibi destek ve semptomatik tedavi yapılır. Aktif kömür uygulaması, erişkinlerde 350 mg'dan, pediatrik hastalarda 5mg/kg'dan fazla kodein alınmasını müteakip bir saat içinde yapılabilir. Koma veya solunum depresyonu durumunda nalokson uygulanabilir. Nalokson yarışmalı yarılanma ömrü kısa antagonisttir ve ciddi zehirlenmelerde tekrarlayan dozlara ihtiyaç duyulabilir. Uygulama sonrası hastalar en az 4 saat veya uzun salınımlı preparat uygulandıysa 8 saat yakından izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Öksürük ve soğuk algınlığı preparatları
ATC kodu: R05X

A-FERİN bileşimindeki maddelerin özellikleri sayesinde soğuk algınlığı ile gripal enfeksiyonlarda rastlanan kırıklık, halsizlik, ateş yükselmesi, burun nezlesi, üst solunum yolları konjesyonu gibi belirtileri gidererek hastayı rahatlatır.

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-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.

Klorfeniramin maleat:

Alkilamin türevi güçlü bir antihistaminiktir. Yarışmalı (kompetatif) H1-histamin reseptör antagonistidir. Klorfeniramin aynı anda antikolinergik etkiye sahiptir.

Antihistaminikler etkilerini histamin, prostaglandin, lökotrienlerin ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasını ve migrasyonunu engelleyerek göstermektedirler.

Klorfeniramin düz kaslarda histamin salgısını ve kapiller geçirgenliği engelleyerek alerji ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ödem ve kabarıklık gibi belirtileri ortadan kaldırır.

Kodein fosfat:

Kodein morfine benzeyen bir analjeziktir, ancak çok daha az analjezik etkiye ve daha hafif sedatif etkileri vardır. Ayrıca, öksürük ve ishal tedavisinde de kullanılmaktadır.

Kodein santral etkili zayıf analjezik bir ilaçtır. Kodein, μ opioid reseptörleri aracılığıyla etki gösterir. Ancak bu reseptörlere karşı düşük bir afiniteye sahiptir ve analjezik etkisi morfine dönüşmesiyle oluşmaktadır. Kodein, özellikle parasetamol gibi diğer analjezikler ile kombinasyon halinde, akut nosiseptif ağrı etkili olduğu gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Parasetamol:

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.

Klorfeniramin maleat:

Oral alındıktan sonra mide-barsak kanalından iyi derecede emilir, Etkisi 30 dakikada maksimum 1-2 saat içerisinde başlar ve 4-6 saat içinde sonlanır. Plazma yarı ömrü 12-15 saat civarında olduğu tahmin edilmiştir.

Kodein fosfat:

Kodein ve bunun tuzları kodein fosfat gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde emilir. Yaklaşık bir saat içinde zirve plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma yarı ömrü 3-4 saat ve kas içi / oral analjezik etki oranı 1:1.5 arasındadır.

Dağılım:

Parasetamol:

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.

Klorfeniramin maleat:

In vitro plazma proteinlerine yaklaşık % 69-72 oranında bağlanır. Santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, vücuda geniş bir dağılım gösterir. Kararlı durum dağılım hacmi erişkinlerde 2,5-3,2 L/kg, çocuklarda 3,8 L/kg'dır.

Kodein fosfat:

Veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Parasetamol:

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.

Klorfeniramin maleat:

Klorfeniramin monodesmetil ve didesmetil türevlerine metabolize edilir.

Kodein fosfat:

Karaciğerde O- ve N-demitilasyonla morfin, norkodein ve diğer metabolitlerine metabolize olur.

Eliminasyon:

Parasetamol:

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.

Klorfeniramin maleat:

Oral alındıktan sonra verilen dozun yaklaşık % 22'si idrarda değişmeden atılır. Sadece eser miktarda dışkıda bulunur.

Kodein fosfat:

Kodein ve metabolitleri özellikle glukuronik asit ile konjugatları gibi, böbrek tarafından hemen hemen tamamen atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Parasetamol:

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.

Klorfeniramin maleat:

Klorfeniramin maleatın doğrusal ya da doğrusal olmayan durumu hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Kodein fosfat:

Kodein fosfatın doğrusal ya da doğrusal olmayan durumu hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Parasetamol:

Renal yetmezlikte farmakokinetik:

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

Hepatik yetmezlikte farmakokinetik:

Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık %75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatoksisite olduğu kanıtlanmamış ve 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 düşünülmektedir.

Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klerensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşündüren kanıtlar vardır.

Çocuklarda farmakokinetik:

Çalışmalar 0-2 gün arasındaki yeni doğanlarda ve 3-10 yaş arasındaki çocuklarda parasetamol major metabolitinin parasetamol sülfat olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, major metabolitin glukuronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla

beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

Klorfeniramin maleat:
Veri mevcut değildir.

Kodein fosfat:
Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 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 saptanamamıştır.

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.

Klorfeniramin maleat:

Klinik öncesi güvenlik verileri bulunmamaktadır.

Kodein fosfat:

Kodein fosfat ile ilgili klinik öncesi güvenlik verileri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Jelatin (sığır kaynaklı)
Saf su
Sodyum lauril sülfat
Eritrosin
Kırmızı demir oksit
Siyah demir oksit
Tartrazin (E102)
İndigo karmin
Titanyum dioksit

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 saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20-30 kapsül içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda 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: (212) 365 15 00
Faks: (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

122/5

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.07.1975

Ruhsat yenileme tarihi: 29.01.2002

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ