

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRİPORT 650 mg/ 4 mg/ 60 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin maddeler:

Parasetamol.....650 mg

Psödoefedrin HCl.....60 mg

Klorfeniramin maleat.....4 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir) .....63,76 mg

Yardımcı maddelerin tümü için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz renkli, oval şekilli, bikonveks, bir yüzü çentikli (çentiğin amacı yalnızca, gerektiğinde daha rahat yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, tabletin eşit dozlara bölünmesi için değildir) tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

GRİPORT tablet; üst solunum yolları akut enfeksiyonlarının semptomatik tedavisinde endikedir. Analjezik, antipiretik, antihistaminik ve dekonjestan etkiye sahip kombinasyon preparatıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

12 yaşın üzerindeki çocuklar ve yetişkinlerde: 6 ya da 8 saat ara ile 1 tane alınmak üzere günde ortalama 3 ya da 4 tablettir.

Günlük maksimum doz 4 tablettir.

Alkol alan kişilerde, hepatotoksisite nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı (3 tableti) aşmaması gerekir.

Semptomların giderilebilmesi için etkili olduğu en düşük dozda kullanılmalıdır.

##### Uygulama şekli:

GRİPORT, oral yoldan alınır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

GRİPORT 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 hastalarda
- Şiddetli koroner arter hastalığı olanlarda
- Diğer semptomimetik ilaçlar (dekonjestanlar, trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) ve beta-blokörlerle birlikte veya antihipertansifler ile birlikte kullanım
- Monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile tedavi olanlarda (GRİPORT 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
- Diabetes mellitusu olanlarda,
- Hipertiroidizm olanlarda
- Glokomu olanlarda (dar açılı glokom dahil)
- Feokromositoma olanlarda
- G6PD (glukoz-6-fosfat dehidrojenaz) eksikliği olanlarda

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

- 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.

- Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP): Bu akut püstüler döküntü tedavinin ilk iki gününde ateş ve genellikle cilt kıvrımlarında, gövdede ve üst uzuvlarda yer alan çeşitli, küçük, genellikle yaygın ödemli eritemden ileri gelen foliküler olmayan püstüller ile ortaya çıkabilir. Hastalar dikkatle gözlemlenmelidir. Pireksi, eritem veya çok sayıda küçük püstül oluşumu gibi belirti ve bulgular gözlenirse bu ilacın kullanımı durdurulmalıdır ve gerekli ise uygun önlemler alınmalıdır.
- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatle 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.
- 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, parasetamolu dikkatli kullanılmalıdırlar.
- 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.
- Glutatyon seviyesi azalmış, düzenli olarak alkol kullanan, anoreksik, düşük vücut kütle indeksi olan ya da beslenme yetersizliği olan kişilerde karaciğer fonksiyon bozukluğu/ hasarı tespit edilmiştir. Bu durumlar mevcutsa dikkatli kullanılmalıdır.
- 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 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 antienflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Duyarlı kişilerde propifenazon ve parasetamol içeren ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anaflaktik şok bildirilmiştir.
- Alkolik karaciğer hastaları dikkatli kullanılmalıdır.
- Alkol alan kişilerde, parasetamole bağlı hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan GRİPORT dozunun 2000 mg'ı (3 tableti) aşmamalıdır.
- Parasetamol, psödoefedrin hidroklorür veya klorfeniramin maleat içeren diğer ilaçların GRİPORT ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Parasetamol içeren başka ilaçlarla birlikte kullanımı doz aşımına neden olabilir. Parasetamol doz aşımı sonuçları karaciğer nakli ya da ölüme kadar varabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Parasetamol içeren ve ağrı kesici, ateş düşürücü, grip ve nezle semptomlarını giderici ya da uykuya yardımcı ilaçlar ile birlikte kullanılması önerilmez.
- 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,
- Hipertansiyonu olanlarda,  
Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiçbir presör etkisi olmamakla beraber, GRİPORT hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar, Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda GRİPORT'un kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.
- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) olanlarda,
- Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.
- Şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olanlarda 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 ateroskleroz,
- İdiyopatik ortostatik hipotansiyon,
- Psödoefedrin ile iskemik kolit bildirimleri olmuştur. Şayet abdominal ağrı, rektal kanama ya da iskemik kolitin diğer semptomları gelişirse, psödoefedrin derhal durdurulmalı ve doktora başvurulmalıdır.
- Psödoefedrinle iskemik optik nöropati vakaları bildirilmiştir. Ani görme kaybı veya skotom gibi görme keskinliğinde azalma meydana gelirse, psödoefedrin bırakılmalıdır.
- 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.

Klorfeniraminin antikolinergik etkileri olan diğer ilaçlar ile beraber kullanımında; epilepsi, glokom da dahil olmak üzere artmış göz içi basıncı, prostat hipertrofisi, şiddetli hipertansiyon ya da kalp hastalığı, bronşit, bronşektazi ve astım, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi durumlarda dikkatle kullanılmalıdır. Çocuklar ve yaşlılar nörolojik antikolinergik yan etkiler

ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik gibi belirtiler). Zihin karışıklığı olan yaşlı hastaların kullanımından kaçınılmalıdır.

Klorfenaminin antikolinergik özellikleri bazı hastalarda uyusukluk, baş dönmesi, bulanık görme ve psikomotor bozulmaya neden olabilir ve bu da makine ve araç kullanma yeteneğini ciddi şekilde etkileyebilir.

Anksiyolitikler ve hipnotikler gibi sedasyona neden olan ilaçlarla eşzamanlı kullanım, yatıştırıcı etkilerde artışa neden olabilir, bu nedenle bu ilaçlarla eşzamanlı olarak klorfenamin almadan önce tıbbi tavsiye alınmalıdır.

Klorfeniramin alkolün etkilerini artırabilir ve bu nedenle eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Antihistaminik içeren öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları ve diğer antihistaminik ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.

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

#### **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.

Kloroform, siklopropan, halotan, enfluran veya izofluran gibi halojenli anestezi ajanlarıyla eşzamanlı kullanım, ventriküler aritmileri tetikleyebilir veya kötüleştirir.

Bazı hipnotikler ve anti epileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya oral kontraseptifler ve rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla eşzamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

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

Parasetamol (veya metabolitleri), K 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, arada bir tek seferlik ya da birkaç dozluk kullanımda kanama üzerine belirgin bir etki beklenmemektedir. 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.

İmatinib ile eş zamanlı düzenli parasetamol kullanımından kaçınılmalı veya kullanım kısıtlanmalıdır.

Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde böbreklerdeki olumsuz etkiye ve diğer 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 absorpsiyon hızı azalabilir.

Probenesid, parasetamolün metabolizmasını engeller.

**Psödoefedrin hidroklorür:**

GRİPORT, MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar 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). Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı GRİPORT, bretilyum, betanidin, guanetidin, debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir. Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergot alkaloidleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

Antikolinergik (trisiklik antidepresanlar gibi) ilaçların etkisini artırır.

**Klorfeniramin maleat:**

Klorfeniramin, santral etkili ilaçların (sempatomimetikler, antidepresanlar) etkilerini artırabilir.

Alkol, barbitüratlar, hipnotikler, opioid analjezikler, anksiyolitikler ve antipsikotikler gibi santral sinir sistemi (SSS) 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.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### Gebelik dönemi

GRİPORT için, gebelikte kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyo-fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik risk bilinmemektedir.

Gebeliğin ilk üç aylık döneminde psödoefedrin maruziyeti ve fetal anormallikler görülmesi olasılığının bağlantısı göz önünde bulundurularak ilacın gebelik süresince kullanımından kaçınılmalıdır.

Klorfeniramin maleatın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Üçüncü trimesterde kullanım yenidoğan veya prematüre yenidoğanlarda reaksiyonlara neden olabilir. Doktor tarafından önerilmedikçe hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

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

### Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde hekim tavsiyesi olmadan 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 %0,4-0,7'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.

GRİPORT, eğer hekim ilacın emziren anneye sağlayacağı yararın, emzirilen bebek üzerindeki riskten fazla olacağına inanıyorsa dikkatle kullanılmalıdır.

### Üreme yeteneği/ Fertilité

GRİPORT'un üreme yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GRİPORT uyuşukluğa, bazı hastalarda ise baş dönmesi veya somnolansa neden olabilir. Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Uyku hali, sedatifler, trankilizanlar ve alkollü içeceklerin kullanımıyla artabilir.

Klorfeniraminin antikolinergik özellikleri uyuşukluğa, baş dönmesine, bulanık görme ve psikomotor bozukluklara neden olabilir ve bu da hastaların araç ve makine kullanma kabiliyetlerini ciddi biçimde engelleyebilir.

#### 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.

	Advers reaksiyonlar	SIKLIK		
		Parasetamol	Psödoefedrin	Klorfeniramin
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	Anemi	Seyrek <sup>1</sup>		Seyrek
	Hemolitik anemi	Seyrek		Bilinmiyor
	Methemoglobinemi	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		Seyrek
Kan diskrazisi			Bilinmiyor	
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	Alerjik reaksiyonlar	Seyrek		Bilinmiyor
	Anaflaktik reaksiyon	Seyrek		Bilinmiyor
	Lyell sendromu	Çok seyrek		
	Bronkospazm	Bilinmiyor		
	Pozitif alerji testi	Bilinmiyor		
	İmmün trombositopeni	Bilinmiyor		
	Anjiyoödem			Bilinmiyor
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Anoreksi			Bilinmiyor
<b>Psikiyatrik hastalıkları</b>	Sinirlilik		Yaygın	
	İnsomnia		Yaygın	
	Yorgunluk		Yaygın olmayan	
	Telaş hali		Yaygın olmayan	
	Ajitasyon		Yaygın olmayan	
	Halüsinasyon		Seyrek <sup>3</sup>	
	Paranoid delüzyon		Seyrek	
	Konfüzyon			Bilinmiyor
	Eksitabilite		Seyrek	Bilinmiyor
	Depresyon			Bilinmiyor
	Kabuslar			Bilinmiyor
	Huzursuzluk			Bilinmiyor



<b>Sinir sistemi Hastalıkları**</b>	Baş ağrısı	Yaygın	Bilinmiyor	Yaygın
	Baş dönmesi	Yaygın		Yaygın
	Somlonans	Yaygın		Çok yaygın
	Parestezi	Yaygın		
	Santral sinir sistemi stimülasyonu	Bilinmiyor		
	Ensefalopati	Bilinmiyor		
	İnsomnia	Bilinmiyor		
	Tremor	Bilinmiyor		
	Sersemlik		Yaygın	
	İrritabilite		Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Anksiteyete		Bilinmiyor	
	Konsantre olamama			Yaygın
	Sedasyon			Çok yaygın
	Koordinasyon bozukluğu			Yaygın
	Çocuklarda paradoksal eksitasyon			Bilinmiyor
	Yaşlılarda konfüzyonel psikoz			Bilinmiyor
<b>Göz hastalıkları</b>	Bulanık görme			Yaygın
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	Tinnitus			Bilinmiyor
<b>Kardiyak hastalıkları</b>	Taşikardi		Seyrek	Bilinmiyor
	Hipertansiyon		Seyrek	
	Diğer kardiyak disritmiler		Seyrek	
	Palpitasyon			Bilinmiyor
	Aritmi			Bilinmiyor
	Hipotansiyon			Bilinmiyor
<b>Vasküler hastalıkları</b>	Kan basıncı artışı		Seyrek <sup>4</sup>	
<b>Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları</b>	Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri	Yaygın		
	Analjezik astım sendromu da dahil astım	Seyrek		
	Bronkospazm	Seyrek		
	Bronşial sekresyonda kalınlaşma			Bilinmiyor
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>	Bulantı	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Kusma	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Dispepsi	Yaygın		Bilinmiyor
	Flatulans	Yaygın		

	Karın ağrısı	Yaygın		Bilinmiyor
	Konstipasyon	Yaygın		
	Gastrointestinal kanama	Yaygın olmayan		
	Diyare	Seyrek		Bilinmiyor
	Ağız kuruluğu		Yaygın	Yaygın
<b>Hepato-biliyer hastalıkları</b>	Hepatik bozukluk	Seyrek <sup>1</sup>		
	Sarılık dahil hepatit			Bilinmiyor
	Hepatik disfonksiyon	Çok seyrek		
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları</b>	Deri döküntüsü	Seyrek	Seyrek	Bilinmiyor
	Kaşıntı	Seyrek		
	Ürtiker	Seyrek		Bilinmiyor
	Alerjik ödem	Seyrek		
	Anjiyoödem	Seyrek		
	Akut jeneralize eksantematöz püstülozis	Seyrek*		
	Eritema multiform	Seyrek		
	Stevens-Johnson sendromu	Seyrek*		
	Toksik epidermal nekroliz	Seyrek*		
	Hipersensitivite reaksiyonları		Seyrek	
	Diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon		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 yolu 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			Yaygın
	Göğüs sıkışması			Bilinmiyor

<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 kullanımı ardından 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. Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

\*\* Çocuklar ve yaşlılar nörolojik antikolinergik yan etkilere ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik gibi belirtiler) (Bkz. Bölüm 4.4).

#### 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

Parasetamolu 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 sürelerle 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 tubüler 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 tubüler 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: Parasetamol doz aşımı sonuçları karaciğer nakli ya da ölüme kadar varabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Hepatik disfonksiyon ve karaciğer toksisitesi ile birlikte çoğu zaman akut pankreatit de gözlenmiştir. Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz, parasetamol doz aşımının dozla ilişkili komplikasyondur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi: Erken dönemde belirgin semptom olmamasına karşın hasta hemen hastaneye gönderilmelidir. Semptomlar bulantı ve kusma ile sınırlı olabilir ve doz aşımı şiddetini ya da organ hasarı riskini yansıtmayabilir. 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 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, hepatotoksisite 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 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 gerektirir.

Özellikle kardiyovasküler sistem ve solunum yollarına ilişkin semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır. Konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile kontrol altına alınmalıdır. Belirgin heyecanlanma ve halüsinasyonların tedavisi için klorpromazin kullanılabilir. Şiddetli hipertansiyonun fentolamin gibi bir alfa-adrenoreseptör blokörü ilaç ile tedavi edilmesi gerekebilir. Kardiyak aritmileri kontrol altına almak için beta-blokör bir ilaç kullanılması gerekebilir.

#### 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 diüzezi 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 grup: Öksürük ve soğuk algınlığı preparatları; 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 semptomimetik aktiviteye sahiptir ve etkili bir üst solunum yolları dekonjestanıdır. Psödoefedrin, sistolik kan basıncının yükseltilmesinde ve taşikardi yaratılmasında efedrinde 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.

## **5.2. Farmakokinetik 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 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 (tablett 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 ( $V_d/F$ ) 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/dk/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 saat arasında olan ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı 8-24 saat arasında 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 belli 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 süreyle 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 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, 60 mg 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 ( $V_d/F$ ) 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/dk/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 tübülde 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. Görülen 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, oral uygulamayı takiben gastrointestinal sistemden iyi emilir. Etkiler 30 dakika içinde gelişir, 1 ila 2 saat içinde maksimuma ulaşır ve 4 ila 6 saat sürer. Plazma yarı ömrünün 12 ila 15 saat olduğu tahmin edilmektedir.

### 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 ilacın yaklaşık %22'si ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır. Dışkıda sadece eser miktarda bulunmuştur.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

### **Parasetamol**

#### **Akut Toksikite:**

Parasetamol yetişkin sıçanlara ve koyalara 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 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 Potansiyel:**

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(parts per million)'ye 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'ye kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

**Üreme Toksisitesi:**

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

### **Psödoefedrin hidroklorür**

Bakteri ve memelilere yapılan *in vivo* ve *in vitro* tahlillerde 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.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)

Mısır nişastası

Hidroksipropil selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Polivinil alkol

Titanyum dioksit

Makrogol

Talk

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, çocukların erişemeyeceği yerlerde saklayınız.

Işıktan ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

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

20 film kaplı tablet içeren PVC/Alu blister ambalajlarda.

### **6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamış rnler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi" ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

İlko İlaç San. ve Tic. A.ř.  
Veysel Karani Mah. olakođlu Sok.,  
No:10, 34885, Sancaktepe/ İstanbul  
Tel : (0216) 564 80 00  
Faks : (0216) 564 80 99

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

2014-61

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

İlk ruhsat tarihi: 08.02.2014  
Ruhsat yenileme tarihi:

### **KÜB'N YENİLENME TARİHİ**