

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DAYMOL® 200 mg / 500 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

| | |
|---------------|--------|
| Asetilsistein | 200 mg |
| Parasetamol | 500 mg |

Yardımcı maddeler:

| | |
|--------------------------|--------|
| Sodyum hidrojen karbonat | 510 mg |
| Sodyum klorür | 30 mg |

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, yuvarlak efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DAYMOL 200 mg / 500 mg efervesan tablet, ateş, eklem ağrısı, burun tıkanıklığı ile beraber solunum yollarının yoğun kıvamlı balgam oluşumunun eşlik ettiği soğuk algınlığı ve gribal enfeksiyonlarının kısa süreli (3 gün) semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde, yetişkinlerde ve 14 yaş üzerindeki ergenlerde ve erişkinlerde günde 3 defa bir DAYMOL 200 mg / 500 mg efervesan tablet kullanılması önerilir. Dozlar arasındaki süre 4 saatten az olmamalıdır.

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

Uygulama şekli:

DAYMOL efervesan tablet bir bardak (150 mL) suda eritildikten sonra bekletilmeden içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

6-14 yaş arası çocuklarda günde 2 defa bir DAYMOL 200 mg / 500 mg efervesan tablet kullanılması önerilir. Dozlar arasındaki süre 4 saatten az olmamalıdır.

6 yaşın altındaki çocuklarda DAYMOL kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur, fakat zayıf, hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlam sıklığı azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

DAYMOL,

- Asetilsisteine, parasetamole ya da ilacın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde, şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Asetilsistein

- Asetilsistein uygulamasından sonra bronşiyal sekresyonlarda belirgin bir artış olabilir. Bu durumda eğer öksürük refleksi veya öksürük yeterli değilse hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir. Astımlı veya bronkospazm hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Asetilsistein kullanımıyla bağlantılı olarak Stevens-Johnson sendromu ve Lyell's sendromu gibi şiddetli cilt reaksiyonlarının oluşumu nadiren bildirilmiştir. Eğer kütanöz ya da mukozal değişiklikler ortaya çıkarsa zaman kaybetmeden bunun asetilsistein ile ilgisi araştırılmalı ve gerektiğinde ilacın kullanımı sonlandırılmalıdır.
- Seyrek olarak gastrointestinal sistemde irritasyona yol açabilir. Bu nedenle ülserli hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Kusmaya yol açabileceğinden ya da parasetamolün aşırı dozda alınmasına bağlı gelişen kusmayı şiddetlendirebileceğinden, gastrointestinal sistem kanama riski olanlarda (peptik ülser ya da özofagus varisi olan hastalarda) tedavi uygulanıp uygulamamaya, oluşturabileceği kanama riski ile parasetamole bağlı hepatotoksisite riski karşılaştırılarak karar verilmelidir.

- Ağır karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda (Child-Pugh Klas C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.
- DAYMOL daha fazla nitrojenli maddenin sağlanması için kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.
- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsisteinin tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir.
- Histamin intoleransı bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda asetilsistein histamin metabolizmasını etkilediği ve intolerans semptomlarına (baş ağrısı, burun akıntısının eşlik ettiği rinit, kaşıntı v.b) neden olabildiği için kullanımından kaçınılmalıdır.

Parasetamol

- Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.
- Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı ya da böbrek hastalığı bulunan hastalarda parasetamole bağlı karaciğer hasarı riski arttığı 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.
- Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.
- 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 artırabilir.
Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini artırabilir. 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 parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.
- Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir.

- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Parasetamol içeren diğer ilaçların DAYMOL 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 tavsiye edilir.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her efervesan tablette 151,43 mg (6,58 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetilsistein

- DAYMOL antitussiflerle kombine olarak kullanılırsa öksürük refleksinin durması ile tehlikeli bir tıkanma bulgusu oluşabilir. Bu nedenle bu tür kombinasyon tedavileri çok dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.
- *In vitro* olarak asetilsisteinin bazı antibiyotiklerin (tetrasiklin, aminoglikozit, penisilin) etkinliğini azalttığı gösterilmiştir; *in vivo* etkileşime ilişkin bilgi bulunmamasına rağmen bir önlem olarak, sefiksim ve lorakarbef dışındaki antibiyotikler en az 2 saat aralıkla alınmalıdır.
- Amoksisilin, doksisisiklin, eritromisin veya tiamfenikol ve sefuroksim ile herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

Diğer ilaçlar:

- Asetilsistein ile birlikte kullanıldığında nitrogliserinin vazodilatör ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisinde bir artış olabileceği bildirilmiştir.
- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik bir hastada asetilsisteinin karbamazepin kan düzeyini düşürerek tonik-klonik konvülsiyona neden olduğu bildirilmiştir.
- Aktif kömür asetilsisteinin emilimini etkileyebileceği için birlikte kullanımları önerilmez.

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 olsa 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)’in 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 emilim hızı azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B’dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Asetilsistein

Asetilsistein için özel bir önlem gerekmemektedir.

Parasetamol

Parasetamolün doğurganlık üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Yine de DAYMOL çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Asetilsistein

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. Asetilsisteinin insanlarda gebelik döneminde kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Parasetamol

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

Parasetamol için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

DAYMOL'ün gebelik döneminde kullanımına yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra karar verilmelidir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Asetilsistein

Anne sütüne geçiş geçmemesi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Parasetamol

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

DAYMOL'ün laktasyon döneminde kullanımına yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Asetilsistein

Özel bir etkisi bulunmamaktadır.

Parasetamol

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

İnsanlarda fertilitte üzerindeki etkisini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların fertilitte üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı hastalarda parasetamol kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilebilir. Bu nedenle DAYMOL kullanan hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler sırasında dikkatli olmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki kategoriler kullanılarak istenmeyen etki sıklıkları belirtilmektedir.

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).

Asetilsistein

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, kaşıntı, ürtiker, ekzantem, döküntü, bronkospazm, anjiyoödem, taşikardi ve tansiyon düşmesi gibi alerjik reaksiyonlar

Çok seyrek: şoka kadar ilerleyebilen anafilaktik reaksiyonlar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne ve bronkospazm gibi reaksiyonlar (ağrılıklı olarak bronşiyal astımlı hiperreaktif bronşiyal sistemi olanlarda)

Gastro intestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Somatit, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal gibi reaksiyonlar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Ateş

Ayrıca çok seyrek olarak asetilsistein verilmesine bağlı, kısmen aşın hassasiyet sonucunda kanamalar meydana geldiği bildirilmiştir. Çeşitli araştırmalar sonucunda asetilsistein varlığında trombosit agregasyonunun azaldığı görülmüştür. Ancak bunun klinik bağıntısı henüz açıklanamamıştır.

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: Trombositopeni, agranulositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi

Çok seyrek: Lyell sendromu

Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi

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

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Çok seyrek: Aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuar ilaçlara karşı duyarlılığı olan hastalarda bronkospazm.

Gastrointestinal hastalıklar:

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

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk

Çok seyrek: Hepatik disfonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil).

Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir.

Uzun süreli uygulamada papiller nekroz bildirilmiştir.

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

Asetilsistein

Asetilsisteinin oral formlarında bugüne kadar toksik bir doz aşımı görülmemiştir. Gönüllü denekler 3 ay boyunca, günde 11,6 g asetilsistein ile tedavi edildiğinde ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Günde 500 mg/kg oral doz asetilsistein herhangi bir toksik etki olmaksızın tolere edilmektedir.

a) Zehirlenme semptomları:

Doz aşımı durumunda bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Emzirilen bebeklerde hipersekresyon tehlikesi vardır.

b) Doz aşımında uygulanacak tedavi ve alınması gereken önlemler:

Gerektiğinde semptomatik tedavi uygulanır.

İnsanda parasetamol zehirlenmesinde uygulanan intravenöz asetilsistein tedavisi sayesinde günlük 30 grama kadar çıkan dozlarda asetilsistein hakkında maksimum doz bilgisi mevcuttur. Oldukça yüksek asetilsistein konsantrasyonlarının i.v. olarak uygulanması, özellikle hızlı uygulandığında, kısmen anafilaktik reaksiyonlara yol açmıştır.

Parasetamol

Yetişkinlerde 10 gramdan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrekdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle uzar. ¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ 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:

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 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:

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 hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir.

Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer soğuk algınlığı preparatları
ATC Kodu: R05X

Asetilsistein

Asetilsistein, bir aminoasit olan sistemin türevidir. Asetilsisteinin, bronşiyal sistemde sekretolitik ve sekretomotorik bir etkisi vardır; mukopolisakaritlerin arasındaki disülfid bağlarını kopararak (balgam içindeki) DNA lifleri üzerinde depolimerize edici bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar sayesinde balgamın yoğunluğu azaltılmaktadır.

Asetilsisteinin alternatif bir mekanizması da reaktif SH grubunun kimyasal radikalleri bağlama ve bu sayede detoksifiye etmesi özelliğine dayanmaktadır.

Asetilsistein, mukolitik etkisinin dışında detoksifikasyon için önemli olan glutatyon sentezini artırmaktadır. Bu özelliği sayesinde parasetamol zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılmaktadır.

Önleyici tedavi olarak uygulandığında asetilsisteinin, kronik bronşitin veya kistik fibrozun bakteriyel alevlenmesinin sıklığı ve ağırlığını değiştirerek koruyucu etki gösterdiği gözlenmiştir.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Asetilsistein

Asetilsistein oral olarak uygulandıktan kısa bir süre sonra hemen tümüyle absorbe edilir.

Yüksek orandaki “ilk geçiş” etkisi yüzünden oral olarak uygulanan asetilsisteinin biyoyararlanımı çok düşüktür (yaklaşık %10).

Parasetamol

Parasetamol, 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.

Dağılım:

Asetilsistein

Asetilsistein maksimum plazma konsantrasyonuna 1-3 saat sonra ulaşılır. Oysa sistein metabolitinin maksimum plazma konsantrasyonu 2 nmol/L civarındadır. Asetilsisteinin proteinlere yaklaşık %50 oranında bağlanır. Asetilsistein ve metabolitleri organizmada üç farklı şekilde görülür: serbest olarak, zayıf disülfid bağlarıyla proteinlere bağlı olarak ve aminoasitlerin yapısının içinde.

Asetilsisteinin intravenöz uygulamasının farmakokinetik açıdan incelenmesi sonucunda, dağılım hacmi (toplam) 0,47 l/kg, (azaltılmış) 0,59 l/kg, plazma klirensi (toplam) 0,11 L/saat/kg ve (azaltılmış) 0,84 l/saat/kg olarak bildirilmiştir.

N-asetilsistein plasentayı geçer ve göbek kordon kanında tespit edilebilir. Anne sütüne geçtiğine dair bilgi bulunmamaktadır.

Asetilsisteinin insan kan-beyin bariyerini geçip geçmediğine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

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.

Biyotransformasyon:

Asetilsistein

Karaciğerde, farmakolojik olarak aktif bir metabolit olan sistein, di-asetilsistin ve diğer karışık disülfidlere metabolize olur.

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 konugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (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:

Asetilsistein

Asetilsistein neredeyse tamamen böbrekler üzerinden inaktif metabolitlerine (inorganik sülfat, diasetilsistin) dönüşerek vücuttan atılır. Asetilsisteinin plazma yarı ömrü yaklaşık 1 saattir ve büyük oranda hızlı hepatik biyotransformasyonu tarafından belirlenmektedir. Bu nedenle karaciğer fonksiyonlarının kısıtlanması halinde plazma yarı ömrü 8 saate kadar uzayabilir.

Asetilsisteinin intravenöz uygulamasından sonra eliminasyon yarılanma süresi 30-40 dakikadır. Bunun ardından atılım, 3 aşamalı kinetik ile gerçekleşir (alfa fazı, beta fazı ve terminal gama fazı).

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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Asetilsistein

Asetilsisteinin doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Parasetamol

Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve non-toksik 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

Yaş:

Asetilsistein

N-asetilsisteinin eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2}$) yeni doğanlarda (11 saat) yetişkinlerdekinden (5, 6 saat) daha uzundur. Diğer yaş grupları için farmakokinetik bilgi bulunmamaktadır.

Parasetamol

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 major 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.

Böbrek yetmezliği:

Asetilsistein

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda asetilsistein farmakokinetiği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Parasetamol

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.

Karaciğer yetmezliği:

Asetilsistein

İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Klas C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2}$) % 80 uzar ve klerens % 30 azalır.

Parasetamol

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.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Asetilsistein

a) Akut toksisite

Hayvan deneylerinde akut toksisite düşük bulunmuştur. Doz aşımı tedavisi için Bkz. Bölüm 4.9.

b) Kronik toksisite

Farklı hayvan türleriyle (sıçan, köpek) yapılan, yaklaşık bir yıl süren araştırmalar, herhangi bir patolojik değişiklik olmadığını göstermektedir.

c) Tümör oluşumu ve mutajenik potansiyel

Asetilsisteinin mutajenik etkisi olması beklenmez. Yapılan *in-vitro* deney negatif olarak sonuçlanmıştır.

Asetilsisteinin tümör oluşturma potansiyeli araştırılmamıştır.

d) Üreme toksikolojisi

Tavşan ve sıçanlarla yapılan embriyotoksikolojik çalışmalarda anormallik görülmemiştir. Fertilite, perinatal ve postnatal toksisite araştırmaları negatif sonuç vermiştir.

N-asetilsistein sıçanlarda plasentadan geçip arnnyotik sıvıda tespit edilmiştir. Oral uygulamadan 8 saat sonrasına kadar L-sistein metabolitinin konsantrasyonu plasenta ve fetüste annenin plazma konsantrasyonunun üzerindedir.

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 bir oral LD₅₀ değeri saptanamamıştır.

Kronik Toksikite:

Toksik dozların verilmesinden 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 genotoksikite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksikite/miyelotoksikitenin dolaylı bir sonucu olarak açıklanmıştır. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir.

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

Üreme Toksisitesi:

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir. Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon

Sukraloz (E 955)

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Sodyum klorür

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 efervesan tablet plastik tüp / silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

e-mail: info@celtilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

231/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ