

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

TR ATÜS 10mg+20mg +2mg/5ml urup

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde:

Dekstrometorfan hidrobromür	10 mg
Psödoefedrin hidroklorür	20 mg
Klorfeniramin maleat	2 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat	55,0 mg
Ponceau 4R	0,5 mg
Sukroz	3000,0 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖT K FORM

urup

Kiraz kırmızısı renkli, berrak, hafif viskoz çözelti

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Bo az ve bron larda tahri , iritasyon, alerjik nedenler ile olu abilen gece ve gündüz öksürüklerinin semptomatik tedavisinde kullanılır. Solunum yolları mukozasının dekonjesyonunu sa lar.

4.2 Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji / uygulama sıklı ı ve süresi

Doktor tarafından ba ka ekilde tavsiye edilmedi i takdirde;

12 ya ve üzerindeki hastalarda, günde 3-4 kez 1-2 ölçek (5-10 ml) (1 ölçek=5 ml) kullanılmalıdır.

Uygulama ekli:

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

Böbrek yetmezli i:

Böbrek yetmezli i olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır. Böbrek fonksiyonlarında a ır bozukluk olan ki ilerde kullanılmamalıdır.

Karaci er yetmezli i:

Karaci er yetmezli i olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır. Karaci er fonksiyonlarında a ır bozukluk olan ki ilerde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 ya ve altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

60 ya ın üzerindeki hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

4.3. Kontrendikasyonlar

TR ATÜS;

- çeri inde bulunan maddelerden herhangi birine kar ı a ır hassasiyeti,
- A ır koroner arter hastalı ı,
- Epilepsi,
- Kronik obstrüktif akci er hastalı ı (KOA),
- Bron iyal astım,
- Solunum yetmezli i ve solunum depresyonu,
- Pnömoni,
- A ır karaci er fonksiyon bozuklu u (Child-Pugh kategorisi >9) /akut hepatit,
- A ır böbrek fonksiyon bozuklu u,
- A ır hipertoni,
- iddetli hipertansiyon ve ta ikardinin e lik etti i herhangi bir hastalık durumunda,
- Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (TR ATÜS kullanımından önceki 14 gün içinde AMO (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/RIMA almı ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.
- Di er semptomimetik ilaçlar (dekonjestanlar, i tah bastırıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) ve beta-blokörlerle birlikte kullanım,
- Miksiyon sonrası mesanede bir miktar idrarın kaldı ı, prostat adenomu
- Mesane boyunda obstrüksiyon,
- Stenoz yapan peptik ülser,
- Diabetes mellitus olanlarda,
- Piloroduodenal obstrüksiyon,
- Hipertiroidizmi olanlarda,
- Glokomu olanlarda,
- Feokromositoma hastalarında,
- 12 ya ının altındaki çocuklarda,

- Hereditör yapısal hiperbilirubinemisi (Morbus Moulengracht) olan kişilerde kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sigara içme, astım ve amfizem ile birlikte ortaya çıkan ve uzun süre devam eden kronik öksürüklerde doktor denetimi olmadan kullanılmamalıdır.

Fizyolojik ilaç bağımlılığı yaratabileceği ve Merkezi Sinir Sisteminde (MSS'de) istenmeyen etkilere sebebiyet verebileceğinden önerilen dozdan daha fazla veya daha uzun süre kullanılmamalıdır.

60 yaş üzerindeki hastalarda, hipertansiyonu, hipertiroizmi, diabetes mellitusu, kardiyovasküler hastalığı, iskemik kalp hastalığı, aritmisi, glokomu, böbrek yetmezliği veya prostat hipertrofisi (hiperplazisi) olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Kullanılması durumunda 5 günden daha uzun süre kullanımından kaçınılmalıdır.

Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiçbir presör etkisi olmamakla beraber, TR ATÜS hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim özellikleri). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda TR ATÜS'ün kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.

Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.

Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği olutusunda kesilmelidir.

Tanısı konmuş veya üşheli konjenital uzamı QT sendromu veya *Torsades de Pointes* hastalığı bulunanlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetersizliği olan hastalarda günlük dozun azaltılması gerekebileceğinden doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

Psödoefedrin hidroklorür, klorfeniramin maleat ve dekstrometorfan hidrobromür içeren diğer ilaçların TR ATÜS ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere sempatomimetik ilaçlarla posterior geri dönüşlü ansefalopati (PRES)/geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı baş ağrısı, bulantı kusma ve görme bozukluğudur. Olguların çoğu uygun tedavi ile birkaç günde düzelmiştir. PRES/RCVS belirti ve semptomları gelişmesi halinde psödoefedrin hemen kesilmelidir.

Psödoefedrin ile iskemik kolit bildirimleri olmuştur. şayet abdominal ağrı, rektal kanama ya da iskemik kolitin diğer semptomları gelişirse, psödoefedrin derhal durdurulmalı ve doktora başvurulmalıdır.

şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır.

Perhiz durumlarında kullanılmamalıdır.

Psikoz durumlarında kullanılmamalıdır.

Ameliyat durumunda tedavinin birkaç gün önceden durdurulması önerilir. Halojenli anesteziğin kullanılması, hipertansif kriz riskini artırır.

Karaci er enzim aktivitelerindeki belirli genetik varyasyonlar dekstrometofan metabolizmasını bozabilece i ve bu hastalarda dekstrometofan ekskresyonu azalabilece inden, günlük dozun azaltılması gerekebilir.

Triatüs urup sukroz içerdi inden, nadir kalımsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezli i problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ürün içerdi i Ponceau 4R nedeniyle alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Alkol ya da greyfurt suyu ile birlikte kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün doz ba ına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Triatüs urup, içerdi i metil paraben nedeniyle alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmi) ve ola anüstü olan bronkospazma sebebiyet verebilir.

4.5 Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekilleri

Psödoefedrin

TR ATÜS MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, i tah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar, i tah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimulanlar gibi) ve sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir (bkz Kontrendikasyonlar). Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı TR ATÜS, bretilyum, betanidin, guanetidin debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir. (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kardiyak glikozidler distrimi riskine, ergot alkaloidleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

Dekstrometofan

Kodeinin aksine, dekstrometofan narkotik etkisi bulunmayan bir öksürük gidericidir ve SSS üzerinde hiçbir uyarıcı etki olu turmaz.

laç- laç Etkile imleri

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri

MAO inhibitörleriyle e zamanlı kullanım; mide bulantısı, koma, hipotansiyon, bacaklarda titreme, kas spazmları ve hiperpireksiyi içeren semptomlarla seyreden serotonin sendromu riskindeki artı tan dolayı kontrendikedir ve kalp krizi veya ölüme neden olabilir. (laç örnekleri: Klorjilin, iproniazid, izokarboksazid, linezolid, moklobemid, nialamid, parjilin, fenelzin, prokarbazin, rasajilin, selejilin, toloksaton, tranilsipromin).

MAO inhibitörleri ile tedavi gören ki ilerde TR ATÜS kullanımı için ilaç kesildikten sonra en az 7 ile 14 gün geçmesi gerekir.

Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

SSRI'lerle e zamanlı kullanım; mide bulantısı, koma, hipotansiyon, bacaklarda titreme, kas spazmları ve hiperpireksiyi içeren semptomlarla seyreden serotonin

sendromu riskindeki artı tan dolayı kontrendikedir ve kalp krizi veya ölüme neden olabilir (ilaç örnekleri: Paroksetin, fluoksetin, sertralin, sibütramin)

CYP2D6 inhibitörleri

Dekstrometorfan ve CYP2D6'yı inhibe etti i bilinen ilaçların birlikte uygulanması, yüksek deksrometorfan konsantrasyonlarına neden olabilir (nhibitör oldu u bilinen ilaç örnekleri: kinidin, paroksitin, haloperidol, paroksetin, kinidin, fluoksetin).

Mukolitik ajan

Asetilsistein veya guaifenesin gibi mukolitik ajanlarla e zamanlı uygulama, salgı azalmasına neden olabilir.

SSS depresanları (ör. hipnotikler, sedatifler, sakinle tiriciler, anti-anksiyolitik ajanlar)

Dekstrometorfanla birlikte kullanıldı ında bu ajanların etkileri artabilir.

laç-Gıda Etkile imi

Greyfurt Suyu

Greyfurt suyu tüketimi deksrometorfanın biyoyararlanımını, absorpsiyonunu ve atılmasını artırabilir. Ki inin metabolik fenotipindeki farklılıklar bu etkile imin kapsamını etkiler.

Klorfeniramin maleat

Klorfeniramin, santral sinir sistemine etkili ilaçların (sempatomimetikler, antidepresanlar) etkilerini arttırabilirler.

Alkol, barbitüratlar, hipnotikler, opioid analjezikler, anksiyolitikler ve antipsikotikler gibi santral sinir sistemi depresanlarının etkilerini arttırabilirler.

Klorfeniramin, fenitoin metabolizmasını inhibe eder, bu nedenle toksisitesine neden olabilir.

Antihistaminikler derideki histamin yanıtını baskılayabilece i için alerji testleri yapılmadan birkaç gün önce kesilmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar/ Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)
laç kullanıldı ı sürece gebelikten korunmak için gerekli önlemler alınmalıdır.

Gebelik dönemi

TR ATÜS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalı malar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal geli im /ve veya/ do um /ve-veya/ do um sonrası geli im üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). nsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu ko ullarda ilaç, ancak sa layaca ı yararın fetus üzerindeki olası riskten daha ön

planda oldu u durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Psödoefedrin anne sütüne geçer. Ancak, emen çocuk için sakıncaları bilinmemektedir. Dekstrometorfan ve metaboliti olan dekstorfan anne sütüne çok az miktarda geçer. Ancak, emzirme döneminde TR ATÜS kullanılması önerilmez.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ba dönmesi, uyku hali, yorgunluk, distoni ve görsel halüsinasyonlara sebebiyet verebilece inden TR ATÜS kullanırken araç ve makine kullanılmamalı, dikkat gerektiren, tehlikeli i leri yapmaktan kaçınılmalıdır. E zamanlı olarak alkol tüketilmemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Listelenen istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Spontan olarak rapor edilen vaka hacmi, gerçek sıklık bilgisini do ru bir ekilde temsil etmemektedir. Çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (1/1.000 ila <1/100); seyrek (1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Psödoefedrin:

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Tiroid bezinin aktivitesinde hafif artı , hepatik enzim artı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Yorgunluk, tela hali, ajitasyon (huzursuzluk)

Seyrek: Halusinasyon (özellikle çocuklarda), paranoid delüsyon, huzursuzluk, eksitabilite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, ba dönmesi, ba a rısı, huzursuzluk, uykusuzluk, midriyasis, kas zayıflı ı ve tremorları, uyku bozuklukları

Bilinmiyor: ritabilite, anksiyete, ba a rısı

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek: Ta ikardi, di er kardiyak disritmiler, prekordiyal a rı, palpasyonlar, ventrikül aritmi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Kan basıncı artı ı*

*Sistolik kan basıncı artı ı gözlenmi tir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı de ildir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, mide sorunları, a ız kurulu u, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: ritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri, hipersensitivite reaksiyonları, di er semptomimetiklerle çapraz reaksiyon, alerjik dermatit*

* Psödoefedrin kullanımı ardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çe itli alerjik deri reaksiyonları bildirilmi tir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Dizüri, erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme bu durumu hazırlayıcı faktör olabilir.)

Dekstrometorfan:

Ba ı ıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İgili laboratuvar ve klinik görünüm ile belirginle en hipersensitivite ve anafilaktik reaksiyon; astım sendromu, potansiyel olarak cildi, solunum yollarını, gastrointestinal kanalı ve kardiyovasküler sistemi hafif ila orta düzeyde etkileyen reaksiyonlar dahil döküntü, ürtiker, ödem, prurit ve kardiy-respiratuvar distressi içerir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: tahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Sinirlilik, uykusuzluk, anksiyete. Önerildi i gibi kullanıldı nda görsel halüsinasyon ve konfüzyon meydana gelebilir. A ırı doz kullanımda çok daha belirgin advers etkiler görülür.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Uyu ukluk, sersemlik

Bilinmiyor: Sinirlilik, ba dönmesi, uyku basması, yorgunluk, distoni

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Aritmi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide bulantısı, kusma, abdominal rahatsızlık, kabızlık, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Burunda kuruluk, döküntü, ürtiker, prurit, eritem, alerjik dermatit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: idrar yapmada zorluk (daha çok prostat hipertrofinde)

Klorfeniramin maleat:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Depresyon, kâbuslar

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Ba dönmesi, iritabilite, konsantre olamama

Bilinmiyor: Ba a rısı, sedasyon, çocuklarda paradoksikal eksitasyon, ya lılarda konfüzyonal psikoz

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Ta ikardi, palpasyon, aritmi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, gö üs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Bron ial sekresyonda kalınlama

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı, kusma, dispepsi, karın a rısı, diyare

Bilinmiyor: A ız kurulu u

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Sarılık dahil hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, ba doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas se irmesi ve inkoordinasyon

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar

Seyrek: Halsizlik, gö üs sıkı ması

üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ıtmaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa lar. Sa lık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli 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 a ımı ve tedavisi

Klorfeniramin maleat

Semptomlar: Belirtiler a ırı doz alımından sonra birkaç saat içinde ortaya çıkar. Sedasyon, SSS paradoksal stimülasyonu, toksik psikoz, nöbet, apne, konvülsiyonlar, antikolinerjik etkiler, distonik reaksiyonlar ve aritmi dahil kardiyovasküler kolaps Tedavi: Klorfeniramin maleatın a ırı dozu genellikle antihistaminik/antikolinerjik ilaçların a ırı doz alımı gibi tedavi edilir. Gastrik lavaj veya ipeka urubuyla emezis yoluyla tedaviye ba lanmalıdır. Ardından aktif kömür ve katartikler uygulanarak absorpsiyonu azaltılır. Di er semptomatik ve destekleyici önlemler kalp, solunum, böbrek ve karaci er 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.

Psödoefedrin

Semptomlar: Psödoefedrin doz a ımında eksitasyon, huzursuzluk, halüsinasyon, hipertansiyon ve aritmi gibi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem semptomları ortaya çıkabilir. iddetli olgularda psikoz, konvülsiyon, koma ve hipertansif kriz geli ebilir. Potasyumun hücre dı ından hücre içine kayması nedeniyle serum potasyum düzeyi dü ebilir.

Tedavi: Solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike oldu u takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. Beta blokörler kardiyovasküler kompliksasyonları ve hipokalemiyi düzeltebilir. stenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için diürezis veya diyaliz yapılabilir.

Dekstrometorfan

Akut a ırı doz/endikasyon dı ı kullanım

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

A ırı dozda dekstrometorfan kullanan hastalar alımdan birkaç saat sonra hantal, hiperkinetik ve ataksik olabilir. Kusma, uyuşukluk, baş dönmesi, bulanık görme, midriyazis, miyozis, nistagmus, görsel ve işitsel halüsinasyonlar ortaya çıkabilir. Daha sonra trunkal ataksiyle birlikte sabit duramama ve dengesiz yürüme gözlenir. İddetli vakalarda, özellikle beraberinde yüksek dozlarda alkol alınırsa derin nefes alamama, idrar retansiyonu, stupor veya koma meydana gelebilir.

Kronik a ırı doz/endikasyon dışı kullanım

Yüksek dozlarda, dekstrometorfanın kronik doz a ırına/suistimale yol açabilecek öforik etkileri vardır. Ajitasyon, vertigo, solunum depresyonu, hipotansiyon, taşikardi, kas sertliği, ataksi gibi çeşitli advers reaksiyonlar ile halüsinasyon ve bilinç değişikliği gibi psikotik durumlar bildirilmiştir.

Yoksunluk semptomları

Klinik çalışmalar dekstrometorfanın, kısa bir süre yüksek deneysel dozlarda kullanıldığında dahi fiziksel bağımlılık ya da tolerans artmasına bağlı gelişen etki kaybı yaratmadığını veya yoksunluk semptomlarına neden olmadığını doğrulamaktadır. Ancak günlük, uzun süreli kullanımla tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişebilir. Dekstrometorfan için hafif yoksunluk semptomları belgelenmiştir ve bunlar arasında huzursuzluk, kas veya kemik ağrıları, insomnia, diyare, kusma ve soğuk basması yer almaktadır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer öksürük ve soğuk algınlığı preparatları

ATC-Kodu: R05X

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan hidrobromür, opioid olmayan, öksürüğü santral sinir sistemindeki etkisiyle baskı altına alan (antitussif) ilaçlardanır. Beyin sapındaki medulla oblongata bölgesindeki öksürük merkezi üzerindeki santral etkisiyle öksürük refleksini baskılar. Antitussif etki gücü kodeininkine eşit veya daha fazladır ve biraz daha uzun sürer.

Etki mekanizmasını medulla oblongatada bulunan üzerindeki öksürük merkezi üzerinde gösterir ve etkisi öksürük refleksinin, santral sinir sistemi reseptörlerinin duyarlılığına etkiyi artırarak inhibisyonu eklenmiştir. 10-20 mg'lık tek bir oral dekstrometorfan dozu 1 saat içinde antitussif etkisini gösterir ve etkisi en az 4 saat sürer.

Psödoefedrin

Doğrudan veya dolaylı semptomimetik aktivite gösteren bir üst solunum yolu dekonjestanıdır. Efedrinin stereoizomeridir, benzer etki göstermesine rağmen santral sinir sistemi üzerindeki etkileri ve vazopressör yan etkileri önemli ölçüde azdır. Psödoefedrin,

4 saat süren dekonjestan etkisine 30 dakika içinde ulaşır. Solunum yolu mukozası üzerindeki alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden vazokonstiksiyon yoluyla dekonjestan etki gösterir. Bronkospazmların rahatlatılmasını, bron mukozasının dekonjestiyonunu sağlar, solunum yollarında oluşan hiperemi, ödem ve nazal konjesyonu azaltır. Ayrıca, sinus sekresyonunun drenajı artabilir ve üstaki borusundaki tıkanıklığı giderebilir.

Klorfeniramin

Öksürük ve soğuk algınlığının semptomatik tedavisine yönelik kullanılan ilaçlarda sıkça kullanılan bir antihistaminiktir. H₁ reseptörlerine bağlanarak histaminin etkisini antagonize eder. Kılcal damarlardaki geçirgenliği azaltarak burun akıntısı, aksırma, gözde sulanma ve kaşıntı gibi belirtileri giderir

Sorbitol ile tatlandırılmıştır. Diş çürümelerine neden olmaz ve diyabetliler için uygundur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Dekstrometorfan

Emilim:

Dekstrometorfan metabolizmasındaki bireysel farklılıklar nedeniyle, farmakokinetik değerleri oldukça değişkendir. 20 mg dekstrometorfan dozunun alınmasını takiben sağlıklı gönüllülerde, uygulamadan 2,5 saat sonra C_{max} litrede <1 mikrogramdan 8 mikrograma değişkenlik göstermiştir.

Biotransformasyonu çok hızlı gerçekleşir. Terapötik dozların oral kullanımı sonrasında metabolize olmama ilacın plazma konsantrasyonu çok düşük seyrettiğinden (<0.01 mikrogram/ml), ilacın yarılanma-ömrü tam olarak ölçülemez. Levometorfanın metabolizması söz konusu değildir. Ana metabolit olan dekstrometorfan, 15 dakika içinde kandaki konsantrasyonu azaltır ve 1-2 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır.

Dağılım:

Dokulardaki dağılımı hızlıdır. Plasenta engelinden geçer.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon: dekstrometorfan oral alımı takiben karaciğerde hızlı ve geniş ölçüde ilk geçi metabolizmasına uğrar. Ana metabolitler, dekstrorfan ve dekstrorfanın glukuronat ve sülfat ester formlarıdır. İnsan gönüllülerde genetik olarak kontrol edilen o-demetilasyon dekstrometorfan farmakokinetiklerinin başlıca determinantıdır. Bu oksidasyon sürecinin farklı fenotipleri vardır ve bu denekler arasında oldukça değişken bir farmakokinetik yola açar. Dekstrorfan başlıca metabolit olup antitussif etkisi de vardır. Bunun dışında idrarda üç metoksimorfinan ve üç hidroksimorfinan saptanır.

Eliminasyon:

Metabolize olmayan dekstrometorfan, üç demetillenmiş morfinan metabolitiyle beraber: dekstrorfan (3-hidroksi-N-metilmorfinan olarak da bilinir.), 3-hidroksimorfinan ve 3-metoksimorfinan idrardaki konjugasyon ürünleri olarak bilinir. Değişken ilaça ve antitussif özelliğe sahip metabolitler idrarla vücuttan atılır. Yaklaşık 6.5 saatlik eliminasyon yarılanma ömrüne sahip dekstrometorfan ve metabolitlerinin %85'inden fazlası idrarla atılır.

Do rusallık ve do rusal olmayan durum:

Veri mevcut de ildir.

Psödoefedrin

Emilim:

Oral uygulama sonrasında barsaktan emilimi hızlı ve tamdır.

Da ılım:

Hem kan-beyin hem de plasenta engellerinden geçmektedir. Psödoefedrinin görünen da ılım hacmi (Vd/F) yaklaşık 2.8 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Karaci erde hemen hemen hiç biotransformasyona u ramaz. Özellikle de monoaminooksidaz tarafından metabolizması söz konusu de ildir. Psödoefedrinin plazma yarılanma ömrü (t_{1/2}) yaklaşık 5.5 saattir. Erkeklerde psödoefedrin çok az metabolize olur, yaklaşık %90'ı de i meden idrarla atılır. Yaklaşık %1'i karaci erde metabolize olur, N-demetilasyon ile norpsödoefedrine dönüşür.

Eliminasyon:

Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır; dozun % 55 ile % 90'ı herhangi bir de i ikli e u ramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klerensi (Cl/F) 7.5 ml/dak/kg'dır. Sabit eliminasyon hızı yaklaşık 0.13sa⁻¹'dir. idrar asitlendi inde psödoefedrinin idrar ile dı arı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'ı arttıkça, idrar ile dı arı atılma hızı azalır. Böbrek yetmezli i psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

Zayıf bir temelde, böbrekten atılım düzeyi idrarın pH'ına ba lıdır. Düşük idrar pH'ında, tübüler geri emilim minimaldir ve idrar akı hızı ilacın klerensini etkilemez.

Yüksek pH'da (>7.0), psödoefedrin yaygın ekilde renal tübülde geri emilir ve renal klerens idrar akı hızına ba lıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 5.6–6.0'luk bir idrar pH'sında 5–8 saat olarak ölçülürken, pH 8.0'da 9-15 saat olarak bulunmu tur.

Do rusallık ve do rusal olmayan durum:

Veri mevcut de ildir.

Böbrek yetmezli i

Böbrek yetmezli i artımı plazma düzeylerine yol açar.

Psödoefedrin ile böbrek yetmezli inde yapılmı spesifik çalı ma yoktur. Ancak çe itli derecelerde böbrek yetmezli i olan hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta iddetli ve iddetli böbrek yetmezli i olan hastalarda sa lıklı gönüllülere nazaren psödoefedrin C_{maks} de eri 1,5 katı artımı tır. T_{maks} de eri böbrek hastalarında de i memi tir. Yarılanma ömrü, sa lıklı gönüllülere nazaran hafif ve iddetli böbrek yetmezli inde sırasıyla 3-12 katı artımı tır.

Karaci er yetmezli i

Hepatik yetmezli i olan hastalarda psödoefedrin ile yapılmı hiçbir spesifik çalı ma yoktur.

Ya lı hastalarda

Ya lı hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını

takiben psödoefedrin için görülen $T_{1/2}$ sa lıklı gönüllülerdekinin 1,4 katı olmu tur. Görünen Cl/F sa lıklı gönüllülerdekinin 0.8 katı olmu tur ve Vd/F de i memi tir. Psödoefedrin ile ya lı larda yapılmı spesifik bir çalı ma yoktur.

Klorfeniramin maleat

Emilim:

Gastrointestinal kanaldan emilim oldukça yava tır. Oral yoldan alındı ında doruk plazma konsantrasyonuna 2.5 ila 6 saat arasında ula ır. Biyoyararlanımı dü üktür, %25 ile 50 arasında oldu u bildirilmi tir.

Da ılım:

Kan dola ımındaki klorfeniraminin %70'i plazma proteinlerine ba lanır. Klorfeniramin vücutta, santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, geni oranda da ılır.

Biyotransformasyon:

Karaci erde belirgin bir ilk geçi etkisine maruz kalır. Büyük ölçüde desmetil- ve didesmetilklorfeniramin'e metabolize olur. Klorfeniramin yüksek oranda metabolize edilir.

Eliminasyon:

De i meyen ilaç ve metabolitleri esasen idrar yolu ile atılır. Klorfeniraminin farmakokineti inde belirgin bireysel farklılıklar bulunmaktadır; yarılanma ömrü 2-43 saat arasında bildirilmi tir. Klorfenamin maleat vücutta, yüksek oranda biyotransformasyon geçirir ve de i meyen ilaç ve metabolitleri ba lıca idrar yoluyla atılır. Feçeste eser miktarda bulunmu tur.

Do rusallık ve do rusal olmayan durum:

Veri mevcut de ildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Psödoefedrin hidroklorür

Naproksen sodyum kombinasyonu ile birlikte test edildi inde, psödoefedrin hidroklorür Ames testinde gen mutasyonunu indüklememi tir.

Segment II geli imsel toksisite çalı masında psödoefedrin hidroklorür, naproksen sodyum ile birlikte veya naproksen sodyum olmaksızın gebeli in 17. gününe kadar oral olarak uygulanmı tir. Tek ba ına 19,2 mg/kg/gün dozunda psödoefedrin hidroklorür herhangi bir maternal toksisiteye veya embriyo-fetüs geli iminde toksisite belirtisine neden olmamı tir.

Dekstrometorfan hidrobromür

Hayvanlardan elde edilen bulguların insan tedavisine uygun oldu una dair hiçbir klinik kanıt yoktur. Dozlam ve ilaç metabolizmasındaki farklılıklar hayvanlardan elde edilen verilerin insan verilerine ekstrapolasyonunu güçle tirmektedir.

Sıçanlarda oral LD50 de erinin 149 mg/kg oldu u belirtilmi tir. Sıçanlardaki akut oral toksisite semptomları ataksi, solunum zorlu u, postural de i iklikler, letarji ve

lakrimasyonu içerir.

Hayvan çalı malarında etkili öksürük baskılayıcı dozlarda ataksi, letarji veya somnolans gözlenmemi tir. Ayrıca, kobaylarda dü ük veya orta aralıktaki dozlarda hiçbir solunum baskılanması görülmemi tir; çok yüksek intravenöz dozlarda tav an, kedi ve köpeklerde solunum depresyonu meydana gelir. Kedilerde, dü ük veya orta dozlarda bronkospazm veya siliyer aktivite inhibisyonu görülmemi tir.

Dekstrometorfanın sıçanlarda gebelikten önce ve gebelik sırasında ve tav anlarda gebelik sırasında 50 mg/kg/gün doza kadar oral uygulaması üreme veya fetüs geli imi üzerinde hiçbir zararlı etkide bulunmamı tir.

Hem dekstrometorfan hem de metabolitlerinin mutajenik olmadı ı ve karsinojenik olmadı ı gösterilmi tir.

Ayrıca, dekstrometorfanın etkin metaboliti dekstrometorfanın iyi bir antitussif aktivite ve genel olarak ana bile i e kıyasla daha dü ük bir toksisite profili sergiledi i gösterilmi tir.

Klorfeniramin maleat

Klorfeniramin uzun zamandır insanlar tarafından kullanılmaktadır ve farmakovijilans verileri çok iyi tolere edildi ini, teratojenik ya da karsinojenik olmadı ını ve ciddi doz a ımlarında bile irreversibl herhangi bir toksisite olu turmadı ını göstermektedir.

Tek bir oral uygulamanın ardından, klorfeniramin maleat sıçanlarda 118–680 mg/kg, farelerde 121–162 mg/kg ve tav anlarda 186–198 mg/kg'lık LD50 de erleriyle deney hayvanlarında orta düzeyde toksisite göstermi tir.

Ames testi ve fare lenfoma L5178Y hücresi *tk* gen mutasyonu tetkikinde, klorfeniramin maleat, gen mutasyonunu indüklememi tir. Kültürlenmi Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde, kromozom aberasyon testi ve karde kromatid de i imi testinde klorfeniramin maleat için zayıf mutajenik etkiler gözlemlenmi tir. Klorfeniramin maleat deney hayvanlarında test edildi inde, mikronükleus testinde negatif çıkmı tir. ki adet 2 yıllık karsinogenisite çalı masında, klorfeniramin maleatın oral uygulaması ile herhangi bir karsinojenik etki gösterilmemi tir.

Sıçanlarda üreme toksisitesi testinde 25 mg/kg vücut a ırlı 1/gün'e kadar oral dozlarda klorfeniramin maleat, fertilitede herhangi bir istenmeyen etki veya en yüksek dozu alan grup olan yenido anlarda sa kalım oranındaki dü ü dı ında hem parental hayvanlarda hem de yenido anlarda herhangi bir toksisite belirtisi göstermemi tir. Sırasıyla 25 ve 10 mg/kg'a kadar oral dozlar verilen sıçanlar ve tav anlarda hiçbir teratojenik etki gösterilmemi tir.

6. FARMASÖT K ÖZELL KLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit

Sodyum sitrat

Metil paraben

Ponceau 4R

Kiraz esansı

Sukroz

Distile su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Triatüs ürünü, 100 ml.lik cam şişelerde ve 5 ml.lik plastik ölçü kapları ile birlikte piyasaya sunulmuştur.

6.6 Beheri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Baharbaşı Gazi Cad. No: 64-66
Üsküdar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

201/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 23.09.2002

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜBÜN YENİLEME TARİHİ