

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir saşe;

Etkin maddeler:

Parasetamol	650 mg
Fenilefrin hidroklorür	10 mg
Feniramin maleat	20 mg

Yardımcı maddeler:

Sakaroz 20808,2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe.

Gri veya kahverengimsi granüler toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül yüksek ateş, aşırı titreme, vücut ağrıları, kas ağrısı, rinore, burun tıkanıklığı ve aksırmanın eşlik ettiği akut viral solunum yolu enfeksiyonları ve inflamatuvar enfeksiyonların kısa dönemli semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

12 yaşın üzerindeki çocuklar ve yetişkinlerde:

Her 6 saatte 1 saşe kullanılır.

Hastanın durumuna göre, doktorun gerekli gördüğü durumlarda her 4 saatte 1 saşe kullanılabilir. Günde 6 saşeden fazla kullanılmamalıdır.

5 günden uzun süreli kullanılmamalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 g' ı aşmaması gereklidir (3 saşe).

Uygulama şekli:

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül oral yolla kullanılır.

Bir saşe içeriği bir bardak kaynamış sıcak suda karıştırılarak eritilir ve sıcak içilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül orta dereceli ya da ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül 12 yaşın altındaki çocuklarda ve bebeklerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül için geriyatrik hastalarda doz ayarlamasına dair özel bir kullanım uyarısı bulunmamaktadır. Ancak PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül geriyatrik hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül;

- Etkin maddeler veya diğer adrenerjik ilaçlara veya içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) kullanan ya da son iki hafta içinde kullanmış olan hastalar (Bkz.Bölüm 4.5)
- Trisiklik antidepresan kullanan hastalar (Bkz.Bölüm 4.5)
- Beta bloker kullanan hastalar (Bkz.Bölüm 4.5)
- Diğer semptomimetik ilaçları kullanan hastalar (Bkz.Bölüm 4.5)
- Feokromositoma
- Şiddetli kalp-damar, karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) veya böbrek hastalığı
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklar
- Hipertiroidi

- Koroner arter hastalığı
- Miksiyon sonrası mesanede bir miktar idrarın kaldığı, prostat adenomu
- Mesane boynunda obstrüksiyon
- Piloroduodenal obstrüksiyon
- Stenoz yapan peptik ülser
- Akciğer hastalıkları (astım dahil)
- Dar açılı glokom
- G-6PD (glukoz-6-fosfat dehidrojenaz) eksikliği
- Epilepsi
- Diabetes mellitus
- Gebelik ve laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6)
- 12 yaşın altındaki çocuklarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Parasetamol:

Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dk) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

- Önerilen doz aşılmamalı veya ardarda 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır. **Yüksek doz parasetamol ve bu arada uzunca bir süre içerisinde kullanılan toplam dozun yüksek olması; irreversibl karaciğer yetersizliğiyle birlikte analjeziklere bağlı nefropati gelişmesine neden olabilir. Hastalar bu ilacı kullanırken, parasetamol içeren daha başka ürünler kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.**
- **Parasetamol içeren ilaçların PAFEFLU ile eş zamanlı 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.**
- **Parasetamol erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.**

- **Parasetamolün alkolle birlikte kullanılması karaciğer hasarına neden olabileceğinden bu ürün kullanılırken alkollü içecekler içilmemelidir.**
- **Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 g'ı aşmaması gereklidir.**
- Alkol bağımlılarında parasetamol dikkatli kullanılmalıdır.
- **PAFEFLU, karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilecek diğer ilaçları alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.**
- **Geri dönüşümsüz ciddi karaciğer hasarına neden olabilir.**
- **Parasetamol akut yüksek dozda karaciğer toksisitesine neden olur.**
- Parasetamolu 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.
- 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.
- **Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.**
- Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.
- Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi arttıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçları eş zamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa neden olabilir.
- 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:

- o Derin, hızlı ve zorlanarak nefes alıp vermek
- o Mide bulantısı ve kusma
- o İştahsızlık
- **Glutasyon seviyesi azalmış, düzenli alkol kullanan, anoreksik, düşük vücut kitle indeksi olan ya da beslenme yetersizliği olan kişilerde karaciğer fonksiyon bozukluğu/hasarı tespit edilmiştir. Bu durumlar mevcutsa dikkatli kullanılmalıdır.**
- Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.
- Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz 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. Bu nedenle, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Fenilefrin:

- Miyokardın semptomimetik ilaçlara karşı duyarlılığını artıran anesteziğin kullanıldığı durumlarda fenilefrin içeren preparatlar kullanılmamalıdır.
- Ameliyatlarda, halojenli anesteziğin kullanılması durumunda, hipertansif kriz riski artacağından PAFEFLU ile tedaviyi birkaç gün önce durdurmak tavsiye edilir.
- Fenilefrinin olası vazokonstriktif etkisi nedeniyle, kardiyovasküler hastalığı olan 70 yaşın üstündeki hastalarda dikkatli olmak gerekir.
- Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- Renal yetmezlik
- Hepatik yetmezlik
- Akut hepatit
- Kronik malnutrisyon ve dehidrasyon
- Kardiyovasküler sistem hastalıkları
- Bronşiyal astım
- Serebral ateroskleroz
- Diabetes Mellitus
- Hemolitik anemi
- Hipertansiyon
- İdiyopatik ortostatik hipotansiyon
- Feokromositoma

- Prostat hipertrofisi, üriner retensiyon yatkınlığı olabilir
 - Tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.
 - PAFEFU, 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.
 - 5 günden uzun süreli kullanılmamalıdır. Tedavi kesilmelidir ve doktora danışılmalıdır.
- Akut alevlenmeler dışında fenilefrin kronik rinit tedavisinde kullanılmamalıdır.

Aşağıdaki durumlarda doktora danışılmalıdır:

- Astım, amfizem ya da kronik bronşit gibi nefes alma problemleri varsa
- Semptomlar 3-5 gün içinde düzelmezse ya da eşlik eden yüksek ateş varsa, ateş 3 günden uzun sürmüştür, kurdeşen ya da inatçı baş ağrısı varsa

Bunlar daha ciddi bir durumun işareti olabilir.

- Fenilefrin, profesyonel sporcular için doping testlerinde yanlış pozitif sonuç verebilir.

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül, yardımcı madde olarak sakaroz içermektedir. Sakaroz nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ürün içeriğindeki her bir maddenin neden olabileceği ilaç etkileşimleri iyi bilinmektedir ve aşağıda listelenmiştir. Bunların kombine kullanım yoluyla değişebileceğine dair bir işaret yoktur.

Parasetamol

Parasetamolün ilaç-ilaç etkileşimleri genellikle minördür ve ancak, diğer ilacın terapötik indeksi düşük (örneğin varfarin ve kumarin) ya da antikonvülsif ilaç olması durumunda önem kazanır.

Parasetamolün non steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİ) birlikte kullanılması, NSAİ'lerin böbreklerdeki olumsuz etkilerini arttırabilir.

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 ile, kafein ve opiatlar gibi diğer analjezikler arasında farmakodinamik etkileşimler bulunmuştur.

Probenesid, parasetamolün metabolizmasını engeller. Birlikte kullanan hastalarda parasetamol dozu azaltılmalıdır.

Güncel veriler, parasetamolün hepatotoksitesinin fenobarbital, fenitoin veya karbamazepin gibi antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanıldığında artmadığını desteklemektedir.

Tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisin ve isoniazid, parasetamolün karaciğer üzerindeki toksik etkisini artırır.

Parasetamol ve zidovudinin özellikle kronik tedavi süresince birlikte kullanılması nötropeni insidansında artışa yol açabilir. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol zidovudin ile birlikte alınmamalıdır.

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. Bu nedenle, oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır. Ara sıra parasetamol kullanımının anlamlı bir etkisi yoktur.

Hepatotoksik maddeler parasetamol akümüülasyonunu ve doz aşımı olma riskini arttırabilir.

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

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

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

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.

Benzer şekilde domperidon parasetamolün absorpsiyon hızını arttırabilir.

Parasetamol, lamotrijin karaciğerde metabolizmasını olası indüklemesine bağlı olarak biyoyararlanımını azaltarak etkisinde azalmaya neden olabilir.

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperion ile artabilir ve kolestramin ile azalabilir. Kolestramin bir saat sonra verilmelidir.

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

Parasetamol fosfotungstik ürik asit testlerini etkileyebilir.

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyon için etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Fenilefrin hidroklorür

PAFEFLU, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) (maklobemid dahil) kullanan ya da son iki hafta içinde kullanmış olan hastalar için kontrendikedir. Fenilefrin, MAOI'lerin etkisini potansiyalize ederek hipertansif krizi tetikleyebilir.

Fenilefrinin diğer sempatomimetik ilaçlarla ya da trisiklik antidepresanlarla (amitriptilin gibi) birlikte kullanımı kardiyovasküler yan etki riskini arttırabilir.

Fenilefrin, betablokerlerin ve diğer antihipertansif ilaçların (debrisokin, guanetidin, rezerpin, metildopa gibi) etkinliğini azaltabilir. Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler yan etkiler artabilir.

Fenilefrin ile digoksin ve diğer kardiyak glikozitlerin birlikte kullanımı, düzensiz kalp atışı ya da kalp krizi riskini arttırabilir.

Fenilefrin ile ergo alkaloitlerinin (Ergotamin ve metilserjit) ile birlikte kullanımı ergotizm riskini arttırabilir.

Fenilefrin; monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri (maklobemid dahil), alfa- ve beta-blokerler ve antihipertansifler (debrisokin, guanetidin, rezerpin), fenotiyazin tipi antihistaminler (örneğin prometazin), bronkodilatör sempatomimetikler, trisiklik antidepresanlar (örneğin imipramin, amitriptilin), guanetidin ya da atropin, dijitalis, Rauwolfia alkaloidleri, indometazin, metildopa, diğer santral sinir sistemi uyarıcıları ve olasılıkla teofilinle etkileşime girebilme potansiyeline sahiptir.

Oksitosik ilaçlarla birlikte kullanılan fenilefrinin pressör etkisinin arttığı, bazı genel anestetiklerle birlikte kullanılan fenilefrinin ender de olsa aritmi riski oluşturduğu bildirilmiştir. İntravenöz ergo alkaloidi (Ergotamin ve metilserjit) kullanan hastalarda kan basıncının aşırı yükselme olasılığı vardır. Digoksin ve kardiyak glikozitler düzensiz kalp atışı ve kalp krizi riskini arttırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyon için etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Feniramin maleat

Feniramin gibi antihistaminler, barbitüratlar, opioid analjezikler, antikonvülsanlar, antidepresanlar (trisiklik ve MAOI), diğer antihistaminler, antiemetikler, antipsikotikler, anksiyolitikler, hipnotikler, alkol ve diğer santral sinir sistemi (SSS) depresanlarının (sempatomimetikler, antidepresanlar) etkilerini artırabilir.

Atropin, trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörlerinin antimuskarinik etkilerini arttırabilir.

Feniramin antikolinergik aktiviteye sahip olduğundan, antikolinergik etkiler (ör. Bazı psikotrop ilaçlar, atropin ve üriner inkontinens tedavisinde kullanılan ilaçlar) bu ilaçlar artabilir. Bunun sonucunda taşikardi, ağız kuruluğu, gastrointestinal rahatsızlıklar (ör.kolik), üriner retensiyon ve baş ağrısı görülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyon için etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül'ün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar önerilen dozlarda oral parasetamol kullanımına bağlı olumsuz etkisi olduğunu göstermemektedir. Oral uygulama ile yapılan üreme çalışmaları herhangi bir malformasyon ya da fetotoksisite (bkz. 5.3) belirtisi göstermemiştir. Normal kullanım şartlarında, parasetamol gebelik süresince yarar-risk oranı değerlendirilerek kullanılabilir.

Fenilefrinin gebe kadınlarda kullanımına ait data sınırlıdır. Fenilefrin kullanımı ile birlikte uterus üzerine vazokonstriksiyon ve uterus kan akışının azalması sonucu fetal hipoksi görülebilir. Gebelik sırasında fenilefrin kullanımından kaçınılmalıdır.

İnsan epidemiyolojik datası feniramin ve konjenital malformasyonlar arasında bağlantı gözlenmemiştir. Bununla birlikte kontrollü klinik çalışmaların olmamasına bağlı olarak gebelik sırasından feniramin kullanımından kaçınılmalıdır.

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül'ün gebe kadınlarda kullanımını ile ilişkili veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik,

embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Fenilefrinin anne sütüne geçip geçmediğine dair mevcut data bulunmamaktadır. Emzirme döneminde fenilefrin kullanımından kaçınılmalıdır.

Feniramin maleat anne sütüne önemli miktarda geçer; bu düzeyde ilacın bebek için zararlı etki oluşturduğu bilinmemekle birlikte beraber kullanılmaması önerilir. Feniramin maleat ve diğer antihistaminikler laktasyonu inhibe edebilir.

Emzirme döneminde feniramin kullanımından kaçınılmalıdır.

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül, gerekli olmadıkça laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / fertilité

Parasetamol ile hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilité üzerindeki etkisini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda nonsteroidal antiinflanmatuar ilaçların fertilité üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılamamıştır.

Feniramin ile üreme yeteneği üzerine klinik ya da klinik dışı çalışmalar mevcut değildir.

Fenilefrin ile üreme toksikolojisi üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır.

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül'ün üreme yeteneği/fertilité üzerine etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül uyuşukluğa ve konsantrasyon bozukluğuna neden olabilir. Bu nedenle araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır. Uyuşukluk hali sedatifler, uyuşturucu veya alkolün kullanılmasıyla artabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül'ün içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde aşağıdaki yan etkiler olabilir.

Uyuşukluk, sersemlik, ağız veya boğaz kuruluğu, baş ağrısı, uykusuzluk, irritabilite ve asabiyet, taşikardi ve palpasyonlar, en sık bildirilen yan etkilerdir. Özellikle çocuklarda, bazen huzursuzluk ve uyku bozuklukları ortaya çıkabilir.

Kabızlık, ishal veya şişkinlik dahil gastrointestinal bozukluklar görülebilir; bulantı ve kusma bildirilmiştir.

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki sıklık derecelerine göre belirtilmiştir:

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

Parasetamol

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Çok miktarda alındığında anemi, methemoglobinemi, uzun süreli kullanımda hemolitik anemiye bağlı trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi kan sayım değişiklikleri

Bu yan etkiler parasetamol ile neden-sonuç ilişkisi içinde değildir.

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni

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, ensefelopati, insomia, tremor

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal-hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Çok seyrek: Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara karşı duyarlılığı olan hastalarda bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

Hepatobilier hastalıklar

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk, karaciğer enzimlerinin yükselmesi

Çok seyrek: Hepatik disfonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Ürtiker ve diğer deri döküntüleri, kaşıntı, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)

Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir. Uzun süreli uygulamada papiler nekroz bildirilmiştir.

Asetilsalisilik asiti tolere edemeyen hastalar (örneğin astım hastaları), yaygın olarak (%5-10) parasetamole reaksiyon gösterebilir.

Fenilefrin hidroklorür

Fenilefrinle yapılan klinik çalışmalarda gözlenen en yaygın advers olaylar aşağıda belirtilmiştir.

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Fenilefrinin semptomimetik etkisine bağlı ilave advers etkiler görülebilir. Bunlar kan basıncının (özellikle hipertansif hastalarda) yükselmesi, refleks bradikardi, midriazis (glokom üzerine etki ile), metabolik fonksiyonun endokrin ve diğer düzenleyicileri üzerindeki etkileri içerebilir.

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Sinirlilik, irritabilite, huzursuzluk ve heyecanlanma

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İnsomnia, baş ağrısı, baş dönmesi

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Kan basıncının (özellikle hipertansif hastalarda) yükselmesi, refleks bradikardi

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

Pazarlama sonrasında tanımlanan advers olaylar aşağıda tanımlanmıştır. Bu advers olayların sıklığı bilinmiyor fakat büyük olasılıkla seyrek olduğu düşünülmektedir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar (ör: raş, ürtiker, alerjik dermatit), diğer semptomimetiklerle oluşabilecek çapraz duyarlılığın dahil olduğu hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Midriyazis, akut açılı glokom (kapalı açılı glokomu olanlarda görülmesi daha olasıdır.)

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Taşikardi, palpasyon

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Dizüri, üriner retansiyon, bu daha çok mesane çıkış obstrüksiyonuyla meydana gelir, prostatik hipertrofi gibi.

Miksiyon başlangıcında zorlanma ve damla, ağırlı idrar yapma bildirilmiştir.

Fenilefrin kalp atım hızında hafif bir artışa yol açabilir. Nadiren baş dönmesi, baş ağrısı, hipertansiyon ve huzursuzluk bildirilmiştir.

Feniramin maleat

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Uyuşukluk

Seyrek: Uyku hali, sedasyon, baş dönmesi, koordinasyon bozukluğu, yorgunluk, konfüzyon, rahatsızlık hissi, sinirlilik, titreme, irritabilité, uykusuzluk, öfori, parestezi, nevrit, konvülsiyonlar.

Paradoksik etkiler daha çok pediatrik ve geriatric hastalarda gözlenmektedir.

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme, diplopi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo, tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, palpitasyon, aritmi, hipotansiyon, eksrasistoller.

Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Nazal mukozada kuruluk, farenjeal kuruluk, bronşial sekresyonun viskozitesinde artış

Seyrek: Burun tıkanıklığı

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu

Seyrek: Bulantı, kusma, anoreksi, diyare, konstipasyon

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Sık idrar yapma isteği, güç idrar yapma, idrar retansiyonu.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Ürtiker, anaflaktik şok, ışığa duyarlılık, aşırı terleme.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Parasetamol

Parasetamolü 10 g'dan fazla alan yetişkinlerde karaciğer hasarı olasılığı yüksektir. 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 sürelere uzar. 14C-aminopirinden sonra 14CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarı ömür, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasında daha iyi ilişki kurar parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesi ile birlikte renal tübüler nekroz oluşabilir.

Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptomlar parasetamol doz aşımından sonraki 24 saat içinde solgunluk, bulantı, kusma ve anoreksi şeklindedir. Abdominal ağrı, 24 ila 48 saatte görülemeyen ve bazen ilacın alımını takiben 4 ila 6 gün görülmeyen karaciğer hasarının ilk göstergesi olabilir. Karaciğer hasarı genellikle ilaç alımını takiben maksimum 72-96 saatlerde görülür. Glukoz metabolizması anormallikleri ve metabolik asidoz ortaya çıkabilir. Akut renal yetmezlik ve akut tubuler nekroz şiddetli karaciğer hasarı olmasa bile gelişebilir. Kardiyak aritmi ve pankreatit raporlanmıştır.

Parasetamol ile doz aşımı karaciğer hasarı, ensefalopati, koma ve ölüme neden olabilir.

Özellikle yaşlılarda, küçük çocuklarda, karaciğer hastalarında, kronik alkolizmde, kronik malnutrisyon hastalarında ve enzim indükleyici alan hastalarda zehirlenme riski vardır.

Tedavi: Solgunluk, anoreksi bulantı ve kusma parasetamol doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının dozla ilişkili komplikasyonudur.

Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün görülmeyebilir. Akut doz aşımında parasetamol, hepatotoksik etki gösterebilir, karaciğer nekrozuna bile neden olabilir. Karaciğer hasarı genellikle aşırı doz alımını takiben maksimum 72-96 saatte gerçekleşir. 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 doz aşımından 48 saat sonrasına kadar yararlıdır. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjuge edilmişse metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma 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-asetil sistein 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 gerektirebilir.

Aktif kömür uygulaması ve dolaşım ve solunumun izlenmesi yararlı olabilir. Konvülsiyon durumunda diazepam uygulanabilir.

Fenilefrin hidroklorür

Semptomlar: Özellikle çocuklarda olmak üzere ajitasyonun izlediği uyku hali, görme bozuklukları, bulantı, kusma, baş ağrısı, dolaşım bozuklukları, koma, konvülsiyonlar, davranış değişiklikleri, hipertansiyon ve bradikardi, antihistamininin parasempatolitik etkisiyle fenilefrinin sempatomimetik etkisinin karşılıklı olarak güçlenmesine bağlı olarak görülebilen semptomlardır.

Fenilefrinin doz aşımı advers reaksiyonlar altında listelenen etkilerle benzerdir. Ek semptomlar hipertansiyon ve olası refleks bradikardisini içerebilir. Ciddi olgularda konfüzyon, halüsinasyonlar, nöbetler ve aritmiler meydana gelebilir.

Bununla birlikte ciddi fenilefrin toksisitesi yaratmak için gerekli miktar parasetamolle ilişkili toksisiteye neden olan miktarlardan daha fazla olacaktır.

Tedavi: Tedavi klinik olarak uygun olmalıdır. Tedavi erken gastrik lavaj ve semptomatik ve destekleyici önlemleri kapsar. Hipertansif etki fentolamin gibi alfa bloke edici ilaçlarla tedavi gerektirir. Konvülsiyon olması durumunda diazepam uygulanabilir.

Feniramin maleat

Semptomlar: Midriyazis, ağızda kuruluk, taşikardi ve idrar tutulması, yorgunluk, uyku hali, deliryum, bazen halüsinasyonlar ve irritabilité, adale kasılmaları, rijidite (özellikle çocuklarda), çok defa kusma ile birlikte tonik-klonik konvülsiyonlar, vücut ısısının yükselmesi, solunum merkezinin başlangıçta uyarılması ve daha sonra felci, dolaşım kollapsı, derin koma.

Tedavi: Feniramin entoksikasyonunda solunumun desteklenmesi ve kalp dolaşım fonksiyonunun stabilizasyonu gibi ilk yardım tedbirleri derhal alınmalıdır. Kusma spontan olarak oluşmamışsa, ipeka şurubu ile kusturulur. Kusmayı takiben aktif kömür ve katartikler absorpsiyonu minimuma indirmek için verilir. Eğer kusma sağlanamamışsa ilaç alımını takip eden 3 saat içinde mide lavajı yapılır.

Hipotansiyon tedavisinde vazopressörlerle tedavi yapılır (norepinefrin, fenilerin, dopamin). Epinefrin verilmemelidir, hipotansiyonu kötüleştirebilir.

Konvülsiyon oluşmuşsa, diazepam dahil santral sinir sistemi depresanları verilmemeli, intravenöz fenitoin kullanılmamalıdır. Özellikle çocuklardaki ateş, soğuk banyo ve diğer benzeri yöntemlerle düşürülmelidir. Ağır vakalarda hemoperfüzyon yapılabilir. Diürezin artırılması ile feniramin itrahi hızlandırılabilir; ancak bu sırada elektrolit ve sıvı dengesi kontrol edilmelidir. Gereği halinde süt çocuklarında ve ufak çocuklarda kan değiştirilmeli veya kan temizlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Solunum sistemi, öksürük ve soğuk algınlığı preparatları

ATC kodu: R05X

Parasetamol etkin bir ağrı kesici ve ateş düşürücüdür. 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 peroksidler içermesi ve bu hücrel peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir. Trombosit agregasyonunu inhibe etmez, protrombin cevabını ve hemostazı etkilemez.

Fenilefrin hidroklorür, başlıca alfa adrenerjik reseptörler üzerine direkt etkisi olan sempatomimetik bir maddedir. Bir nazal dekonjestan olarak terapötik dozlarda kalpte beta adrenerjik reseptörler üzerine ve santral sinir sistemi üzerine önemli bir stimülan etkisi olmadan üst solunum yolu mukozalarındaki şişkinliği giderir, vazokonstriktör etkisi ile burun ve sinüslerdeki tıkanıklıkları hafifletir.

Feniramin maleat; güçlü bir antihistaminiktir. Feniramin H1-reseptörlerini, histamine kompetitif ve geri dönüşümlü olarak antagonize etmektedir. Böylece düz kasların kasılması

ve kılcal damarlarda permeabilitenin artması gibi histaminden ileri gelen etkiler ortadan kaldırılabılır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Parasetamol hızla ve tamamen gastrointestinal kanaldan emilir. Fenilefrin, gastrointestinal yollardan düzensiz bir şekilde emilir. Oral yoldan alınan feniraminin biyoyararlanımı yaklaşık % 100'dür.

Dağılım:

Parasetamolün plazma konsantrasyonu 30-60 dk içerisinde maksimum seviyeye ulaşır. Terapötik dozlarda, yarılama ömrü yaklaşık 1-4 saattir. Fenilefrin oral yoldan alındığında nazal konjestan olarak etkinliğini korur, ilaç dağılımı sistemik dolaşım aracılığıyla nazal mukozanın vasküler tabakasına dağılır. Pik plazma değerlerine 45 dk – 2 saat arasında ulaşılır. Dağılım hacmi (Vd) başlangıç: 26-61; kararlı durum dağılım hacmi (Vdss) 184-543 L (ortalama: 340 L). Feniramin maleat 1-2,5 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır, yarılama ömrü 16-19 saattir.

Biyotransformasyon:

Parasetamolün genel olarak biyotransformasyonu konjuge reaksiyonları ile karaciğerde gerçekleşir; parasetamol, plazma konsantrasyonuna bağlı olarak deasetillenir veya kısmen hidrokisillenir. Fenilefrin monoaminoksidaz aracılığıyla ilk metabolik etkisi bağırsaklarda ve karaciğerde gerçekleşir. Feniraminin metabolitleri, N-desmetilfeniramin ve N-didesmetilfeniraminidir. Büyük oranda sitokrom P-450 sistemiyle metabolize edilirler.

Eliminasyon:

Parasetamolün uygulanan dozunun % 90-100'ü 24 saat içerisinde, glukuronid konjugatları (%60), sülfat (%35) ya da sistein konjügatı (%3) olarak böbrek yoluyla atılır. Fenilefrin başlıca inaktif metabolitleri halinde idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü alfa fazı yaklaşık 5 dk ve terminal faz 2-3 saattir. Feniramin maleat oral dozunun %70-83'ü değişmemiş veya metabolitler olarak idrarla atılır.

Doğrusal/Doğrusal Olmayan Durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Parasetamol, fenilefrin hidroklorür ve feniramin maleat kombinasyonu ile mevcut prelinik çalışma bulunmamaktadır. Etkin maddelerin toksisitesi iyi dökümanede edilmiştir.

Parasetamol, fenilefrin hidroklorür ve feniramin maleat kombinasyonu tedavi edici dozlarda insanlarda, parasetamol ile (i) güvenlik farmakoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisitesi çalışmaları (ii) fenilefrin hidroklorür ile tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenite çalışmaları, (iii) klorfeniramin ile tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanarak herhangi bir özel bir zarar göstermemiştir. Doz aşımı ciddi hepatotoksisiteye neden olabilir.

Parasetamol

Akut Toksisite

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.

Köpekler ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur. Bu nedenle bu hayvan cinslerinde oral LD50 değeri saptanamamıştır.

Kronik Toksisite

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 iritasyonu gözlenmiştir.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli

Sıçanlarda, hepatotoksik doz düzeyinde potansiyel bir genotoksisite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak açıklanmıştır. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir.

Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine ilişkin herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artması nedeniyle dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur.

Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanamamıştır.

Üreme Toksisitesi

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

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

Fenilefrin hidroklorür

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır

Feniramin maleat

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Askorbik asit

Malik asit

Susuz sitrik asit

Sodyum sitrat dihidrat

Sakaroz (pudra)

Sakaroz (kristal)

Titanyum dioksit

Dibazik kalsiyum fosfat anhidrus

Karamel tozu

Tarçın aroması

Elma aroması

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

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

PAFEFLU 650 mg/10 mg/20 mg Oral Çözelti Hazırlamak İçin Granül, 10 saşe kuşe/ LDPE/ Alu/ LDPE ambalajda 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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/558

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ