

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir ölçek (15 ml);

Parasetamol 325 mg

Fenilefrin hidroklorür5 mg

Difenhidramin hidroklorür.....12.50 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum benzoat.....17.00 mg

EDTA disodyum tuzu.....8.00 mg

Trisodyum sitrat anhidrat.....14.00 mg

Maltitol sıvı.....4300.00 mg

Etil alkol 96%.....1200.00 mg

Asesülfam potasyum.....25.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral sıvı

Karakteristik kiraz kokulu koyu kırmızı renkte berrak sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI, grip ve soğuk algınlığına bağlı ağrı, ateş, boğaz ağrısı, göz kaşınması/sulanması, burun tıkanıklığı, nezle ve boğaz/bronş iritasyonuna bağlı öksürüğün semptomatik tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

12 yaşın üzerindeki çocuklar ve yetişkinlerde:

4 saatte bir, 2 ölçek (30 ml)

Günde 6 dozdan fazla (12 ölçek) kullanılmamalıdır.

5 günden uzun süreli kullanılmamalıdır.

Günlük en yüksek parasetamol dozu 4000 mg'dır. Minimum 4 saatte bir yinelenabilir. Ancak 24 saat içerisinde 6 dozdan fazla kullanılmamalıdır.

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI 6 yaş altı kullanılmamalıdır. 6-12 yaş arası kullanımı önerilmemektedir.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli

Oral yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Günde 6 dozdan fazla (12 ölçek) kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI 6 yaş altı kullanılmamalıdır. 6-12 yaş arası kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik Popülasyon

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI'nın yaşlılarda kullanımı araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeler veya diğer adrenerjik ilaçlara veya bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli kalp-damar, karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) veya böbrek hastalığı
- Ciddi karaciğer yetmezliği veya aktif karaciğer hastalığı durumunda
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklar
- 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
- Astım ya da fazla sekresyondan oluşan öksürük gibi kronik ya da persistent öksürük
- Monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) sürekli veya son iki haftadır kullanımı
- Difenhidramin içeren farklı bir ilaç kullanımı
- Parasetamol içeren farklı bir ilaç kullanımı
- Epilepsi
- Gebelik ve laktasyon (Bkz. 4.6. Gebelik ve laktasyon)
- 6 yaşın altındaki çocuklarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- 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 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.
- Parasetamol akut yüksek dozda karaciğer toksisitesine neden olur ve erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- 2 yaşın altındaki çocuklarda zorunlu tıbbi gerekçe olmadan kullanılmamalıdır.
- 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.
- 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, parasetamolü 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 ilaçların eş zamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa neden olabilir.
- 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.
- Miyokardın sempatomimetik ilaçlara karşı duyarlılığını arttıran anesteziğin kullanıldığı durumlarda fenilefrin içeren preparatlar kullanılmamalıdır.
- 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.
- Kardiyovasküler sistem hastalıkları
- Bronşiyal astım
- Serebral ateroskleroz
- Diabetes mellitus
- Hipertansiyon

- İdiyopatik ortostatik hipotansiyon
- Feokromositoma
- Prostat hipertrofisi
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.
- 5 günden uzun süreli kullanılmamalıdır. Akut alevlenmeler dışında fenilefrin kronik rinit tedavisinde kullanılmamalıdır.
- Bu ürün uyuşukluğa sebep olabilir. Etkilenen kişiler araç ya da makine kullanmamalıdır. Orta ile şiddetli derecede böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda ya da üriner retansiyonda bu ürün kullanırken dikkatli olunmalıdır.
- Bu tıbbi ürün, her 15 ml’de 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.
- TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI maltitol içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI her bir ölçüğünde (15 ml) 12.50 mg difenhidramin içermektedir. Prostat hipertrofisi veya dar açılı glokom vakalarında bu ürün kullanılmamalıdır.
- Bu tıbbi üründe hacmin %10’u kadar etanol (alkol) vardır; örneğin, her dozda 2400 mg’a kadar, her dozda 60 ml biraya eşdeğer, her dozda 25 ml şaraba eşdeğer gibi. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.
- Bu tıbbi ürün her bir ölçüğünde (15 ml) 25 mg potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol

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

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.

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

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

Parasetamol ve zidovudinün özellikle kronik tedavi süresince birlikte kullanılması nötrojeni 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.

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

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

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperion 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.

Fenilefrin hidroklorür

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 metiserjit) kullanan hastalarda kan basıncının aşırı yükselme olasılığı vardır. Digoksin ve kardiyak glikozitler düzensiz kalp atışı ve kalp krizi riskini arttırır.

Difenhidramin

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI, difenhidramin içermektedir. Difenhidraminin alkol ve diğer MSS depresanları (hipnotikler, sedatifler, trankilizanlar ve trisiklik antidepresanlar) ile, artmış antimuskarinik ve sedatif etkiyle sonuçlanan aditif etkileri vardır.

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, difenhidraminin antikolinergik etkilerini uzatır ve güçlendirir. TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI, MAO inhibitörleri ile veya bir MAO inhibitörünü kullanmayı bıraktıktan 2 hafta sonrasına kadar, dikkatli kullanılmalıdır.

Difenhidramin, bazı antimuskarinik etkilere sahip olduğu için, antikolinergik ilaçların (örn. atropin, trisiklik antidepresanlar) etkileri potansiyelize olabilir, dolayısıyla difenhidraminin bu tarz ilaçlarla alınmasından önce tıbbi tavsiye verilmelidir.

Difenhidramin, bir sitokrom P450 izoenzimi olan CYP2D6 inhibitörüdür. Bu nedenle, primer olarak CYP2D6 ile metabolize olan ilaçlar (metoprolol ve venlafaksin gibi) ile potansiyel bir etkileşim söz konusudur.

Difenhidramin, bu ilaçlardan herhangi birini kullanan hastalarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI'nın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi için çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Difenhidramin plasenta bariyerini geçer ve gebelik sırasında ilaç almış annelerin bebeklerinde sarılık ve ekstrapiramidal semptomlara neden olduğu bildirilmiştir. 3. Trimesterde sedatif antihistaminiklerin kullanımı yenidoğan ve erken yenidoğanlarda reaksiyonlara neden olabilir. Bu ilaç gebelik sırasında tavsiye edilmez.

Parasetamolün 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.

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında difenhidramine maruz kalan bebeklerde eksitasyon veya irritabilite hali artmıştır.

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

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (Fertilite)

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

Difenhidraminin fertiliteyi etkileyecek potansiyeli olup olmadığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak fareler üzerinde yapılan bir çalışmada fertilitede azalma görülmüştür.

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI'nin üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TYLOL HOT LİKİT GECE ORAL SIVI uyusukluğa ve sersemliğe neden olabilir. Bazı hastalarda parasetamol kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. Parasetamol kullanan hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler sırasında dikkatli olmaları gerekmektedir. Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Uyku hali, sedatifler, trankilizanlar ve alkollü içeceklerin kullanımıyla artabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Uyusukluk, 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.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

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

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 hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

Hepatobilier hastalıklar

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk

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 papiller 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: Metabolik fonksiyonun endokrin ve diğer düzenleyicileri üzerindeki etkileri

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Sinirlilik, iritabilite, huzursuzluk ve heyecanlanma

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İnsomnia, baş dönmesi, baş ağrısı

Kardiyak hastalıkları

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

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Miksiyon başlangıcında zorlanma ve damla, ağrılı idrar yapma bildirilmiştir.

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

Göz hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

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

Difenhidramin HCl**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Ciltte döküntü, ürtiker, dispne ve anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıklar*

Bilinmiyor: Konfüzyon, paradoksik eksitasyon (artmış enerji, huzursuzluk, sinirlilik gibi)

*Geriyatrik popülasyon, konfüzyon ve paradoksik eksitasyona daha yatkındır.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sedasyon, uyuşukluk, sersemlik, dikkat bozukluğu, kararsızlık

Bilinmiyor: Konvülziyonlar, baş ağrısı, parestezi, diskinezi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Buğulu görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Palpitasyon, taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bronşiyal sekresyonların koyulaşması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Bilinmiyor: Gastrointestinal rahatsızlık (mide bulantısı, kusma)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kaslarda seğirme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İdrar yapmada güçlük, üriner retansiyon

Süpheli 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

Yetişkinlerde 10 gram üzerinde kullanılması halinde toksisite gelişme olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben gelişen karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrekdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar.¹⁴ C-aminopirinden sonra¹⁴

CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir. Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol 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 içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:

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

Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı

olabilirler. Parasetamol doz aşımını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirebilir.

Fenilefrin hidroklorür

Semptomlar: 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. Ciddi hipertansiyon, fentolamin gibi alfa bloke edici ilaçlarla tedavi gerektirir.

Difenhidramin HCl

Semptomlar: Doz aşımı semptomları uyuşukluk, hiperpreksi ve antikolinergik etkilerdir. Daha yüksek dozlarda, özellikle çocuklarda halüsinasyon ve konvülsiyonu içeren MSS eksitasyonu görülebilir. Çok yüksek dozlarda bu durumu, koma ya da kardiyovasküler yıkılma takip edebilir.

Tedavi: Doz aşımı tedavisi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Çabuk gastrik boşaltma (İpeka şurubu ya da gastrik lavaj) ve akut zehirlenme durumunda aktif kömür faydalı olabilir. Nöbet diazepam ya da tiopental sodyum ile kontrol edilebilir. Şiddetli antikolinergik semptomlarına karşılık intravenöz fizostigmin etkili olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer 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 etkilemez.

Fenilefrin hidroklorür, başlıca adrenerjik reseptörler üzerine direkt etkisi olan sempatomimetik bir maddedir. Bir nazal dekonjestan olarak üst solunum yolu mukozalarındaki şişkinliği giderir, vazokonstriktör etkisi ile burun ve sinüslerdeki tıkanıklıkları hafifletir.

Difenhidramin hidroklorür, antihistaminik (H₁-reseptör), anti-emetik, anti-vertigo, sedatif ve hipnotik özelliklere sahiptir.

Anti-histaminik etki, histamin ile efektör hücreler üzerindeki H₁ reseptör bölgeleri için yarışarak histaminin spazmojenik ve konjestif etkilerini bloklaması ile oluşur. Histaminin tek başına oluşturduğu cevaplar önlenir ve geri çevrilmez.

Anti-emetik etki, medullar kemoreseptör tetikleyici bölgenin inhibisyonu ile oluşur.

Anti-vertigo etki, vestibüler aparat ve bütünleyici kusma merkezi ve orta beyin medullar kemoreseptör tetikleyici bölgesi üzerindeki merkezi antimuskarinik etki ile oluşur. MSS depresan etkinin kesin mekanizması bilinmemektedir, fakat beyin kökü retiküler formasyonunun indirekt redüksiyonu ile oluştuğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Parasetamol

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince barsaklardan olur.

Emilim: Parasetamol, mide-barsak kanalından hızla ve tam olarak pasif difüzyon ile emilir; plazmadaki en yüksek konsantrasyonları formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında elde edilir. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımda 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: 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: Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar. Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1,5-2,5 saat arasındadır.

Eliminasyon: 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 ve doğrusal olmayan durum: Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH- donörleri deposu tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler. Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Fenilefrin hidroklorür

Emilim: Monoaminoksidazlar nedeniyle gastrointestinal sistemden düzensiz emilir.

Dağılım: Oral yoldan alındığında nazal konjestan olarak etkinliğini korur, ilaç dağılımı sistemik dolaşım aracılığıyla nazal mukozanın vasküler tabakasına dağılır. Dağılım hacmi (V_d) başlangıç: 26-61; kararlı durum dağılım hacmi (V_{dss}) 184-543 L (ortalama: 340 L)

Biyotransformasyon: Fenilefrin ilk başta barsak ve karaciğerde monoaminoksidaz tarafından metabolize edilir. İlk geçiş etkisine uğraması nedeniyle sınırlı oral biyoyararlanıma sahiptir.

Eliminasyon: Fenilefrin başlıca inaktif metabolitleri halinde idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü alfa fazı yaklaşık 5 dk ve terminal faz 2-3 saattir.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Veri mevcut değildir.

Difenhidramin HCl

Emilim: Oral uygulamayı takiben Difenhidramin bağırsakta iyi absorbe edilir. 50 mg dozu takiben Difenhidramin pik serum seviyelerine 2 ile 2,5 saatte ulaşır.

Dağılım: Difenhidramin MSS de dahil olmak üzere tüm vücuda dağılır. 50 mg oral dozu takiben difenhidraminin dağılım hacmi 3,3 ile 6,8 L/kg'dır ve %78'i plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon: Difenhidramin büyük oranda ilk geçiş metabolizasyonuna uğrar. Karboksilik aside okside olan amin ile sonuçlanan iki başarılı N-demetilasyon oluşur, 50 mg oral difenhidramin dozu için plazma klirens değerleri 600-1300 ml/dak'dır ve terminal yarılanma ömrü 3,4-9,3 saat arasında değişir.

Eliminasyon: Metabolize olmayan az miktarda difenhidramin, idrar ile atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Parasetamol:

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

Hepatik yetmezlikte farmakokinetik: Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık %75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutatyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalığında önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Yaşlılarda farmakokinetik: Genç ve yaşlı sağlıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünülmemektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klirensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşündüren kanıtlar vardır.

Çocuklarda farmakokinetik: Çalışmalar 0-2 gün arasındaki yeni doğanlarda ve 3-10 yaş arasındaki çocuklarda parasetamol major metabolitinin parasetamol sülfat olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, major metabolitin glukoronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

Geriyatrik popülasyon: Farmakokinetik çalışmalarda daha genç yetişkinler ile kıyaslandığında Difenhidraminin dağılımı ve eliminasyonu üzerine önemli farklılık görülmemiştir.

Böbrek yetmezliği: Difenhidramin orta ile şiddetli böbrek yetmezliği hastalarında doz aralığı, glomerular filtrasyon hızına (GFR) bağlı olarak genişletilmelidir.

Karaciğer yetmezliği: Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda intravenöz yoldan 0,8 mg/kg difenhidramin uygulamasından sonra yarılanma ömründe uzama görülmüştür. Bununla beraber, ortalama plazma klirensinde ve dağılım hacminde belirgin bir etki görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Parasetamol

Akut Toksikite

Parasetamol yetişkin sıçanlara ve kobaylara oral yoldan verildikten sonra hafif toksik olduğu saptanmıştır. Farelerde ve yenidoğan sıçanlarda önemli oranda daha fazla toksik olmasının sebebi ise, muhtemelen, farelerde maddenin farklı bir metabolizmasının bulunması ve yenidoğan sıçanlarda hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olmasıdır.

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

Kronik Toksikite

Toksik dozların verilmesinin ardından deney hayvanlarında yavaş kilo artışı, diürez, asidüri ve dehidratasyon ile enfeksiyonlara karşı duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza iritasyonu gözlenmiştir.

Mutojenik 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 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 saptanmamıştır.

Üreme Toksikitesi

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 toksikite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

Fenilefrin hidroklorür

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır

Difenhidramin HCl

Mutajenite: Difenhidraminin mutajenik potansiyeli yoktur.

Karsinojenite: Difenhidraminin karsinojenik potansiyelini tanımlamak için yeterli bilgi yoktur.

Teratojenite: Birçok çalışmaya göre tavşanlarda, sıçanlarda ve farelerde difenhidramin uygulanması istatistiksel olarak teratojenik etkiler yaratmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Asesülfam potasyum
Sodyum benzoat
EDTA disodyum tuzu
Trisodyum sitrat anhidrat
Sitrik asit susuz
Allura red
Brilliant blue
Kiraz aroması FM000462
Gliserin
Maltitol sıvı
Propilen glikol
Etil alkol 96%
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

245 ml'lik ticari form; Çocuk kilitli beyaz PP plastik kapaklı 250 ml'lik şeffaf PET plastik şişe üzerine hasta kullanma talimatı yapıştırılmış olarak, 15ml-30ml işaretli PP plastik ölçek kabı ile birlikte 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mahallesi Dr. Adnan Büyükdeniz Caddesi No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: 0 216 633 00 00
Fax: 0 216 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2017/304

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.05.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ