

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYLOLHOT NIGHT tek kullanımlık toz içeren poşet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir poşet

Parasetamol 500 mg
Fenilefrin hidroklorür5 mg
Klorfeniramin maleat 2 mg içerir.

Yardımcı maddeler:

Şeker (rafine)..... 17616,29 mg
Sodyum.....133 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tek kullanımlık toz içeren poşet

Poşetler içinde beyazımsı- sarı renkli, limon kokulu, akıcı granüler toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

TYLOLHOT NIGHT grip ve soğuk algınlığına bağlı ağrı, ateş ve nezlenin semptomatik tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

12 yaşın üzerindeki çocuklar ve yetişkinlerde:

Her 4 saatte bir 1 poşet veya her 6 saatte bir 1-2 poşet alınabilir. Günde 6-7 dozdan fazla kullanılmamalıdır.

5 günden uzun süreli kullanılmamalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 g' ı aşmaması gereklidir (4 poşet).

Uygulama şekli

Oral yoldan kullanılır. Her bir poşetin içindeki ilaç 160 ml (yaklaşık 1 su bardağı) sıcak su içerisinde karıştırılarak çözülmeli ve sıcak iken içilmelidir.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

TYLOLHOT NIGHT karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. TYLOLHOT NIGHT şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon

TYLOLHOT NIGHT 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

TYLOLHOT NIGHT'ın yaşlılarda kullanımı araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TYLOLHOT NIGHT aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeler veya diğer adrenerjik ilaçlara veya içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli kalp-damar, karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) veya böbrek hastalığı
- 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
- Epilepsi
- 12 yaşın altındaki çocuklarda
- Mono amin oksidaz inhibitörü kullananlarda

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.
- 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 ilaçları 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 ilaçlarakarı duyarlılığını artıran anesteziplerin 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.
- İskemik kalp hastalığı olanlarda
- Sepsis gibi glutasyon eksikliği olan hastalarda, parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini arttırabilir. Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini arttırabilir. Metabolik asidoz belirtileri şunlardır:
 - Derin, hızlı ve zorlanarak nefes alıp vermek
 - Mide bulantısı ve kusma
 - İştahsızlık
- 5 günden uzun süreli kullanılmamalıdır. Akut alevlenmeler dışında fenilefrin kronik rinit tedavisinde kullanılmamalıdır.
- Çocuklar ve yaşlılar nörolojik antikolinergik yan etkilere ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik gibi belirtiler).

Bu tıbbi ürün her 1 poşette 133 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Nadir kalıtımsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sükras-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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'ların 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.

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

Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla bu ilacın toksisite riskini 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 (debrisoquin, guanetidin, rezperin), 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 artırır.

Klorfeniramin maleat

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

Alkol, barbitüratlar, hipnotikler, opioid analjezikler, anksiyolitikler ve antipsikotikler gibi santral sinir sistemi depresanlarının etkilerini artırabilir. Atropin, trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörlerinin antimuskarinik etkilerini artırır. Klorfeniramin, fenitoin metabolizmasını inhibe eder, bu nedenle fenitoin toksisitesine neden olabilir. Antihistaminikler derideki histamin yanıtını baskılayabileceği için alerji testleri yapılmadan birkaç gün önce kesilmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TYLOLHOT NIGHT'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi için çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

TYLOLHOT NIGHT'in 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.

TYLOLHOT NIGHT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

TYLOLHOT NIGHT gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

TYLOLHOT NIGHT'in üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TYLOLHOT NIGHT uyuşukluğa neden olabilir. Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Uyku hali, sedatifler, trankilizanlar ve alkollü içeceklerin kullanımıyla artabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Uyuşukluk, sersemlik, ağız veya boğaz kuruluğu, baş ağrısı, uykusuzluk, iritabilite 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.

| SİSTEM ORGAN SINIFI | Advers reaksiyonlar | SIKLIK | | |
|--------------------------------------|--|---------------------|------------|---------------|
| | | Parasetamol | Fenilefrin | Klorfeniramin |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Anemi | Seyrek ¹ | | Seyrek |
| | Hemolitik anemi | | | Seyrek |
| | Methemoglobinemi | Seyrek ¹ | | Seyrek |
| | Hemolitik anemiye bağlı trombositopeni | Seyrek ² | | Seyrek |
| | Trombositopenik purpura | Seyrek ² | | Seyrek |
| | Lökopeni | Seyrek ² | | Seyrek |
| | Nötropeni | Seyrek ² | | Seyrek |
| | Pansitopeni | Seyrek ² | | Seyrek |
| Agranülositoz | Çok seyrek | | Seyrek | |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Alerjik reaksiyonlar | Seyrek | | |
| | Anafilaksi | Seyrek | | |
| | Lyell sendromu | Çok seyrek | | |
| | Bronkospazm | Bilinmiyor | | |
| | Pozitif alerji testi | Bilinmiyor | | |
| | İmmün trombositopeni | Bilinmiyor | | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Anoreksi | | | Seyrek |
| Psikiyatrik hastalıklar | Sinirlilik | | Bilinmiyor | |
| | Huzursuzluk | | Bilinmiyor | |
| | Heyecanlanma | | Bilinmiyor | |
| | Depresyon | | | Seyrek |
| | Kabuslar | | | Seyrek |
| Sinir sistemi hastalıkları | Baş ağrısı | Yaygın | | Bilinmiyor |
| | Baş dönmesi | Yaygın | | Seyrek |
| | Somnolans | Yaygın | | |
| | Parestezi | Yaygın | | |

| | | | | |
|---|---|---------------------|-------------------------|------------|
| | Santral sinir sistemi stimülasyonu | Bilinmiyor | | |
| | Ensefelopati | Bilinmiyor | | |
| | İnsomnia | Bilinmiyor | Bilinmiyor | |
| | Tremor | Bilinmiyor | | |
| | Sedasyon | | | Bilinmiyor |
| | Çocuklarda paraoksikal eksitasyon | | | Bilinmiyor |
| | Yaşlılarda konfüzyonal psikoz | | | Bilinmiyor |
| | Konsantre olamama | | | Seyrek |
| | İrritabilite | | Bilinmiyor | Seyrek |
| Göz hastalıkları | Bulanık görme | | | Seyrek |
| | Midriyazis | | Bilinmiyor | |
| | Akut açılı glokom ³ | | Bilinmiyor | |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | Tinnitus | | | Seyrek |
| Kardiyak hastalıkları | Taşikardi | | | Seyrek |
| | Palpitasyon | | | Seyrek |
| | Aritmi | | | Seyrek |
| | Hipotansiyon | | | Seyrek |
| | Kan basıncı artışı | | Bilinmiyor ⁴ | |
| | Refleks bradikardi | | Bilinmiyor | |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri | Yaygın | | |
| | Analjezik astım sendromu da dahil astım | Seyrek | | |
| | Bronkospazm | Seyrek | | |
| | Bronşial sekresyonda kalınlaşma | | | Seyrek |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı | Yaygın | Bilinmiyor | Seyrek |
| | Kusma | Yaygın | Bilinmiyor | Seyrek |
| | Dispepsi | Yaygın | | Seyrek |
| | Flatulans | Yaygın | | |
| | Karın ağrısı | Yaygın | | Seyrek |
| | Konstipasyon | Yaygın | | |
| | Gastrointestinal kanama | Yaygın olmayan | | |
| | Diyare | Seyrek | | Seyrek |
| | Ağız kuruluğu | | | Bilinmiyor |
| Hepato-biliyer hastalıklar | Hepatik bozukluk | Seyrek ¹ | | |
| | Sarılık dahil hepatit | | | Seyrek |
| Deri ve derialtı doku hastalıkları | Deri döküntüsü | Seyrek | | |
| | Kaşıntı | Seyrek | | |
| | Ürtiker | Seyrek | | Bilinmiyor |
| | Alerjik ödem | Seyrek | | |
| | Anjiyoödem | Seyrek | | |
| | Akut jeneralize eksantematöz püstülozis | Seyrek* | | |
| | Eritema multiform | Seyrek | | |

| | | | | |
|--|---|-----------------------------|-------------------------|------------|
| | Stevens-Johnson sendromu | Seyrek* | | |
| | Toksik epidermal nekroliz | Seyrek* | | |
| | Hipersensitivite reaksiyonları (raş, ürtiker, alerjik dermatit) | | Bilinmiyor | |
| | Diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon | | Bilinmiyor | |
| | Eksfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar | | | Bilinmiyor |
| | Fotosensitivite | | | Bilinmiyor |
| | Deri reaksiyonları | | | Bilinmiyor |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | Kas seğirmesi ve inkoordinasyonu | | | Bilinmiyor |
| Böbrek ve idrar hastalıkları | Papiler nekroz | Yaygın olmayan ² | | |
| | Dizüri | | Bilinmiyor | |
| | Üriner retansiyon | | Bilinmiyor ⁵ | Bilinmiyor |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Halsizlik | | | Seyrek |
| | Göğüs sıkışması | | | Seyrek |
| Endokrin hastalıkları | Metabolik fonksiyonun endokrin ve diğer düzenleyicileri üzerindeki etkileri | | Bilinmiyor | |

¹ Parasetamolün çok miktarda alınması durumunda

² Parasetamolün uzun süre kullanılması durumunda

³ Kapalı açılı glokomu olanlarda görülmesi daha olasıdır.

⁴ Özellikle hipertansif hastalarda

⁵ Daha çok mesane çıkış obstrüksiyonuyla meydana gelir.(prostatik hipertrofi gibi)

*Ölümcül sonuçlara neden olabilir.

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Parasetamolü 10 g'dan fazla alan yetişkinlerde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarı ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun 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 dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Nadiren, ilaç aldıktan

2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesi ile birlikte renal 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: 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. 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.

Tedavi: Akut doz aşımında parasetamol, hepatotoksik etki gösterebilir, karaciğer nekrozuna bile neden olabilir. 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 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 eşliğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar

parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık 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.

Klorfeniramin maleat

Semptomlar: Sedasyon, SSS paradoksal stimülasyonu, toksik psikoz, nöbet, apne, konvülsiyonlar, antikolinergik etkiler, distonik reaksiyonlar ve aritmi dahil kardiyovasküler kolaps

Tedavi: Gastrik lavaj veya ipeka şurubuyla emezis yoluyla tedaviye başlanmalıdır. Ardından aktif kömür ve katartikler uygulanarak absorpsiyonu azaltılır. Diğer semptomatik ve destekleyici önlemler kalp, solunum, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve sıvı-elektrolit dengesine göre özel dikkatle uygulanmalıdır.

Hipotansiyon ve aritmiler tedavi edilmelidir. SSS konvülsiyonları IV diazepam ile tedavi edilebilir. Ciddi durumlarda hemoperfüzyon kullanılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezik-antipiretik (parasetamol), Sistemik nazal dekonjestan (Fenilefrin HCL) ve Sistemik antihistaminik (klorfeniramin maleat) kombine

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-inflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; inflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksitler içermesi ve bu hücrel peroksitlerin 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.

Klorfeniramin maleat; antihistaminik (antiallerjik) bir madde olup, kılcal damarlardaki geçirgenliği azaltarak burun akıntısı, aksırma, gözde sulanma ve kaşıntı gibi belirtileri giderir.

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 dolaşımında tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımının uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanım 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yaklaşık %90'a yükselir.

Dağılım: 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.

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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 ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini

korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Hepatik yetmezlikte farmakokinetik: Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık %75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatosisite olduğu kanıtlanmamış ve glutasyon 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 düşünülmektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klerensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşündüren kanıtlar vardır.

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

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.

Klorfeniramin maleat

Emilim: Klorfeniramin, mide-barsak kanalından nispeten yavaş emilir. Oral uygulama sonrası en yüksek plazma konsantrasyonlarına 2.5-6 saat içinde erişilir. Biyoyararlanımı

%25-50 oranındadır.

Dağılım: Dolaşımda bulunan klorfeniraminin %70'i proteinlere bağlı haldedir. Klorfeniramin vücutta, santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, geniş oranda dağılır.

Biyotransformasyon: Karaciğerde belirgin oranda ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. Klorfeniramin yüksek oranda metabolize edilir. Metabolitleri desmetil ve didesmetil klorfeniramindir.

Eliminasyon: Klorfeniraminin farmakokinetiğinde belirgin bireysel farklılıklar bulunmaktadır; yarı ömrü 2-43 saat arasında bildirilmiştir. Değişmeyen ilaç ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 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

Klorfeniramin maleat

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit susuz
Tartarik asit
Sodyum bikarbonat
Sodyum karbonat susuz
Limon aroması
Şeker (rafine)
Povidon K 30
Kinolin sarısı

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

PET Film/Al Folyo/ PE Film saşet ambalajda, 6 veya 12 poşet içeren kutularda bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

2016/306

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.04.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--