

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEDİTUS® şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ölçek (5 mL); 120 mg parasetamol, 50 mg guaifenesin, 6,25 mg prilamin maleat, 5 mg fenilefrin HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

Her ölçekte (5 mL);

Sakkarin sodyum	15,625 mg
Sodyum siklamat	93,75 mg
Gliserin	200 mg
Etil alkol	100 mg
Tartarazin	0,75 mg
Propil paraben	1,5 mg
Metil paraben	3,5 mg
Sodyum klorür	6,25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Berrak, sarı renkli, kıvamlı, portakal kokulu sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

12 yaş ve üzerinde;

- Nezle, grip ve diğer üst solunum yolları enfeksiyonlarında görülen yüksek ateş, öksürük ve bronş irritasyonu durumları
- Nezle ve diğer enfeksiyonlarda ortaya çıkan burun tıkanıklıkları
- Bronşial sekresyonların sulandırılması ve yumuşatılması
- Nezle grip ve diğer solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte görülen her türlü ağrılar, mesela baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

12 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde:

Günde her 4-6 saatte bir, 2 ölçek (10 mL)

Her doz arasında 4 saat veya daha uzun aralık bırakılarak günde 4 kez tekrarlanabilir.

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

Uygulama şekli:

Ölçekli kaşığı ile önerilen miktarda ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. 6-12 yaş arası kullanımı önerilmemektedir.

6-12 yaş arasındaki çocuklarda:

Günde her 4 saatte bir, 1 ölçek (5 mL)

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda yapılmış spesifik çalışmalar bulunmamaktadır.

Normal erişkin dozu verilebilir.

Tıbbi tavsiye olmaksızın 5 günden daha fazla kullanılmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeleri parasetamol, guaifenesin, prilamin maleat, fenilefrin hidroklorür veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kullanımı,
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklar,
- Koroner arter hastalığı,
- Diğer semptomimetik dekonjestanlarla eş zamanlı kullanımı,
- Feokromositomada kullanımı,
- Dar açılı glokomda kullanımı,
- Şiddetli karaciğer (Child Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliği,
- Hipertiroidi, diyabet, kalp hastalığı veya trisiklik antidepressan ya da beta-blokör ilaçların alımı ve son iki hafta içinde monoamin oksidaz inhibitörlerinin alınmış veya alınıyor olması (bkz. Bölüm 4.5) halinde kullanımı,
- 6 yaş altı kullanımı kontrendikedir.

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/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/ risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir.

Parasetamol'ü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya 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.

Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur. Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması esnasında serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde bir yükselme meydana gelebilir.

Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

Sepsis gibi glutatyon eksikliği olan hastalarda, parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini 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

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.

Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Orta düzeyde alkol ile ve eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Parasetamol içeren diğer ilaçların PEDİTUS ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

3 – 5 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması tavsiye edilir.

Aşağıdaki hastalıklarda dikkatle kullanılmalıdır;

- Prostat bezi büyümesi
- Oklüsif vasküler hastalık (örn. Raynaud Fenomeni)
- Kardiyovasküler hastalık.

Kronik öksürük ve astımı olan hastalar bu ilacı almadan önce hekime danışmalıdır.

Eğer öksürük 5 günden daha fazla sürerse veya tekrar başlarsa veya beraberinde ateş, döküntü ya da inatçı baş ağrısı olursa, bunu deneyimleyen hastalar bu ilacı kullanmayı durdurmalı ve bir hekime danışmalıdır.

Öksürük baskılayıcı bir ilaçla birlikte alınmamalıdır.

PEDİTUS diğer sempatomimetik (dekonjestanlar, iştah kesiciler ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ilaçları alan hastalarda kullanılmamalıdır.

Miyokardın sempatomimetik ilaçlara karşı aşırı duyarlılığını artıran anesteziğin kullanıldığı durumlarda fenilefrin içeren preparatlar kullanılmamalıdır.

PEDİTUS'un bileşimindeki fenilefrin HCl nedeniyle kardiyovasküler sistem hastalıkları, hipertansiyon, bronşiyal astım, serebral ateroskleroz, diabetes mellitus, idiyopatik ortostatik hipotansiyon, feokromasitoma, prostat hipertrofisi, tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Akut alevlenmeler dışında fenilefrin kronik rinit tedavisinde kullanılmamalıdır.

PEDİTUS'un tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Bileşiminde bulunan prilamin maleat sedasyon yaparak dikkat azalması ve refleks kaybına yol açabileceğinden, özel dikkat gerektiren işlerde çalışanlara ve vasıta kullananlara verilmemelidir. Yine sedatif etki şiddetleneceğinden birlikte alkol alınmamalı ve varsa birlikte kullanılan diğer merkezi sinir sistemi depresanları, sedatif ve hipnotiklerin dozları azaltılmalıdır.

Diğer H1-reseptör antagonistlerine karşı aşırı duyarlılık geçmişi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Alevlenme olasılığına neden olabileceği için mesane bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bileşiminde bulunan tartrazin nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir.

Bu tıbbi ürün, 5 mL'lik beher ölçekte yaklaşık 2 mL biraya veya 0.8 mL şaraba eşdeğer etanol (alkol) içerir. 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.

İçeriğinde bulunan metil paraben ve propil paraben alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Metoklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.

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

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

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamini-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. Bundan dolayı, oral antikoagulan kullanan hastalar, parasetamolu tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli kullanmamalıdır.

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

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin) eşzamanlı kullanılması, nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır.

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.

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

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Fenilefrinin etkileşime girdiği bildirilmiş olan, aşağıda verilen ilaçlarla kombinasyonları dikkatle kullanılmalıdır:

- Monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleri (moklobemid, furazolidon dahil): Fenilefrin oksidaz ve monoamin oksidaz inhibitörleri gibi sempatomimetik aminler arasında hipertansiyon etkileşimleri görülür (bkz. Bölüm 4.3).
- Sempatomimetik aminler: Fenilefrin ile eş zamanlı olarak diğer sempatomimetik aminlerin kullanımı kardiyovasküler yan etki riskini artırabilir.
- Beta-blokörler ve diğer antihipertansifler (debrisokuin, guanetidin, rezepin, metildopa dahil): Fenilefrin beta-bloke edici ilaçların ve antihipertansiflerin etkisini azaltabilir. Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler yan etkiler artabilir.
- Trisiklik antidepressanlar (örn. amitriptilin): Fenilefrin ile kardiyovasküler yan etki riski artabilir.
- Ergo alkaloidleri (ergotamin ve metilsergid): Ergotizm riski artar.

- Digoksin ve kardiyak glikozidler: Düzensiz kalp atışı veya kalp krizi riski artar.

24 saatlik idrarda 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) ve vanil mandelik asit (VMA) analizi yapılacaksa PEDİTUS kullanılmamalıdır çünkü bir metabolit renk girişimi yaparak test sonuçlarını olumsuz etkileyebilir.

Prilamin maleat ile bupropion ve donepezilin beraber kullanılması nöbet eşiğini azaltabileceği için bu ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdır. Prilamin maleat ayrıca prokarbazin ile beraber kullanıldığı zaman merkezi sinir sistemi baskılanmasını azaltabileceği için prokarbazin ile antihistaminik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmadığından PEDİTUS doktor tavsiyesi olmadan gebelerde kullanılmamalıdır.

Parasetamol plasentadan geçer ve maternal konsantrasyona benzer bir fetal konsantrasyona ulaşır. Bununla beraber, parasetamolün insan gebeliğindeki güvenliliği ile ilgili epidemiyolojik kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin anne adayının kısa süreli parasetamol kullanması teratojenik etki oluşturmamıştır.

Parasetamol için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Fenilefrin ve guaifenesin için hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Kesinlikle gerekli olmadıkça gebelere verilmemelidir.

Gebelikte guaifenesin ve fenilefrin kullanımı ile ilgili güvenlilik çalışmaları yapılmamıştır.

Bu ürünlerdeki alkol miktarı (her bir 5 mL'de 100 mg) gebe kadınlarda kullanırken dikkate alınmalıdır.

Laktasyon dönemi

Parasetamol ve fenilefrin sütle atılmaktadır, ancak atılan miktar klinik açıdan önemli değildir.

Guaifenesinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emziren annelerde güvenliliği ile ilgili yeterli bilgi bulunmadığından PEDİTUS doktor tavsiyesi olmadan emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Bu ürünlerdeki alkol miktarı (her bir 5 mL'de 100 mg) emziren kadınlarda kullanırken dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilité üzerindeki etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Guaifenesin, prilamin maleat ve fenilefrin HCl'nin insanlardaki fertilité üzerindeki etkisine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler

Bileşiminde bulunan prilamin maleat sedasyon yaparak dikkat azalması ve refleks kaybına yol açabileceğinden, özel dikkat gerektiren işlerde çalışanlara ve vasıta kullananlara verilmemelidir.

Hastalara baş dönmesi, sersemlik hissedersen araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

Bu üründeki alkol miktarı (her bir 5 mL'de 100 mg) araç ve makine kullanma yeteneğinde azalmaya yol açabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

PEDİTUS ile yürütölmüş klinik çalışmalardan elde edilmiş advers etki bildirimleri bulunmamaktadır. Kapsamlı pazarlama sonrası deneyimle elde edilmiş, terapötik/etikette bildirilen dozlarda ve raporlanmış etkilerin dikkate alınabilir olarak değerlendirilmiş olanları aşağıda MedDRA Sistem Organ Sınıflamasına göre listelenmiştir. Verilerinin azlığı nedeniyle bu advers etkilerin sıklıkları bilinmemektedir (mevcut verilerden hesaplanamamaktadır), ancak mevcut pazarlama sonrası deneyim parasetamolle advers reaksiyonların seyrek ve ciddi reaksiyonların çok seyrek olduğunu göstermektedir.

Parasetamol

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon (%2.9)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Çok seyrek: Bronkospazm*, anafilaktik çok, alerji testi pozitif**, immün trombositopeni***

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı (%5.1), baş dönmesi (% 3.58), uyuklama (%6.97), parestezi (%5.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu (%1)

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Purpura

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu (%2.7)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı (%2.3), diyare (% 4.7), dispepsi (%2.3), flatulans (%2.3), karın ağrısı (%3.9), konstipasyon (%3.9), kusma (%7.8)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (%0.13)

Hepatobilyer hastalıklar

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17.4)

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı (%4.2)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir.

Uzun süreli uygulamada papiller nekroz bildirilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar/bozukluklar

Yaygın: Yüz ödemi (%4.5)

Yaygın olmayan: Periferik ödem (%1)

Çok seyrek: Ateş, asteni

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Yaygın olmayan: Post-tonsillectomi kanaması (%0.5)

Yaygın: Post-ekstraksiyon kanaması (%3.3).

*Bronkospazm: Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülür

**Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erüpsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15.5'inde pozitifdir.

***İmmun trombositopeni: Parasetamol ve parasetamol sülfat varlığında antikorlar trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptörlerine bağlanır. Parasetamol tedavisinin kesilmesi parasetamolün plasebo ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile karşılaştırıldığı 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında istenmeyen etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir. Parasetamol ile nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların karşılaştırıldığı 2100 hastayı kapsayan ikinci bir literatür taramasında parasetamol grubunda ilacın etkisinin yetersiz olması nedeniyle tedaviyi bırakma daha sık gözlenmiştir. Parasetamol tedavisi gören her 10 hastadan biri tedaviyi yarıda kesmiş, ayrıca her 15 hastadan biri ilacın etkisini yetersiz bulduğu için tedaviyi kesmiştir. NSAİİ'lar ile karşılaştırıldığında istenmeyen etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür. Klinik laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün istenmeyen etkileri ve laboratuvar değerlerindeki değişimler plasebonunkilerden farksız bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal değerlerdeki değişimler ilacın toksik dozlarda alındığını gösterir. İlaç toksik dozlarda alınmışsa aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) 24 saat içinde yükselmeye başlar ve 72 saat sonra doruğa erişir. Bunlardan herhangi birinin 1000 ünitenin üstüne yükselmesi hepatotoksisite için tanımlayıcıdır. Bunların yanı sıra bilirubin ve kreatinin yükselir, glukoz düşer. Arteriyel pH'nın 7.30 un altına düşmesi, kreatininin 3.4 mg/dL'nin üstüne çıkması, protrombin zamanının 100 saniyeden fazla uzaması ve serum laktat düzeyinin 3.5 milimol/L'nin üstüne çıkması prognozun iyi olmadığını gösteren belirtilerdir.

Parasetamolun advers ve toksik etkilerine karşı cinsiyet, ırk, boy, ağırlık, vücut yapısı, yaşam şekli ve yerine bağlı duyarlılık farkları bildirilmemiştir. Bunların dışında parasetamolün toksik etkilerine karşı duyarlılığı arttıran risk faktörleri ilaç etkileşimleri bölümünde yer almaktadır (Bkz. 4.5).

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, irritabilite, huzursuzluk ve heyecanlanma

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İnsomnia

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, ağırlı 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 (ör: raş, 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 kap atım hızında hafif bir artışa yol açabilir. Nadiren baş dönmesi, baş ağrısı, hipertansiyon ve huzursuzluk bildirilmiştir.

Guaifenesin

Bu etkilerin sıklığı bilinmemektedir, ancak seyrek olarak değerlendirilebilir.

Vücut Sistemi	İstenmeyen Etki
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyonlar, anjiyoödem, anaflaktik reaksiyonlar
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Solunum güçlüğü
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü, ürtiker

Prilamin maleat

Bu etkilerin sıklığı bilinmemektedir.

Vücut Sistemi	İstenmeyen Etki
Sinir sistemi hastalıkları	Sersemlik, sedasyon, özellikle çocuklar ve yaşlılarda meydana gelen olağandışı heyecan, neşe, uykusuzluk, sinirlilik, titreme, toksik ensefalopati
Göz hastalıkları	Bulanık görme, hafif batma (prilaminin oftalmik çözeltileriyle bildirilmiştir)
Kardiyak hastalıklar	Çarpıntı
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, kusma, anoreksi, abdominal rahatsızlık veya ağrı, konstipasyon veya diyare, ağızda, gırtlak veya burunda kuruluk
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Topikal prilamin içeren krem uygulamasının ardından gözlenen kontakt dermatitine neden olan hassasiyet
Genel	Prilamin genel olarak kombinasyon olarak uygulandığı için tek ilaç olarak uygunlandığında yan etkiler ya raporlanmamıştır ya da raporlanan yan etkiler çok azdır. Prilaminin tek ilaç olarak sinüzitli hastalara verildiği bir çalışmada raporlanan yan etkiler ağız kuruluğu, sersemlik ve görme bozukluklarıdır (midriyaz, bulanık görme).

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 (TUFAM)'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 sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben gelişen karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrek. 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. ¹⁴C-

aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir.

Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının, dozla ilişkili komplikasyondur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:

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

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

Prilamin maleat:

Prilamin maleat toksisitesi aşırı dozun alınmasını takip eden birkaç saat içinde antihistaminik/antikolinergik aşırı doz tedavisi genel şeması uygulanarak tedavi edilmelidir.

Fenilefrin hidroklorür:

Semptomlar ve belirtiler:

Fenilefrin aşırı dozunda çoğunlukla istenmeyen etkilerde sıralananlara benzer sonuçlar görülür. İlave semptomlara, hipertansiyon ve muhtemelen reflü bradikardi dahil edilebilir. Ağır vakalarda konfüzyon, halüsinasyonlar, nöbetler ve aritmiler görülebilir. Ancak ciddi fenilefrin toksisitesi oluşturmak için gereken miktar, parasetamolle ilgili toksisite için gerekenden daha fazla olacaktır.

Tedavi:

Klinik olarak uygun olan tedavi uygulanmalıdır. Ciddi hipertansiyonun fentolamin gibi bir alfa bloker ile tedavi edilmesi gerekebilir.

Guaifenesin:

Semptomlar ve belirtiler:

Guaifenesinin çok büyük dozları bulantı ve kusmaya sebep olur.

Tedavi:

Bulantı sıvı takviyesi ve elektrolitlerin izlenmesi ile tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezik-Nazal dekonjestan-H1 reseptör antagonisti- Expektoran
ATC kodu: R05X

PEDİTUS şurup, nezle, grip ve diğer üst solunum yolları enfeksiyonlarının seyrinde ortaya çıkan yüksek ateş, ağrı, öksürük, mukoza konjesyonu ve buna bağlı solunum güçlüğü gibi semptomların giderilmesinde kullanılan bir kombinasyondur.

Parasetamol antipiretik ve analjezik etki gösterir. Antipiretik etkisini hipotalamusta ısı düzenleyici merkezde PGE2 sentezini inhibe ederek, analjezik etkisini ise merkezi sinir sisteminde prostaglandin sentezi inhibisyonu ve daha az oranda periferde ağrı yanıtını bloke ederek gösterir. Trombosit agregasyonunu inhibe etmez ve protrombin zamanını etkilemez.

Guaifenesin, ekspektoran özelliği ile etki gösterir.

Prilamin maleat, antihistaminik etki ile allerjik semptomları giderir.

Fenilefrin hidroklorür, semptomimetik etkisiyle dekonjesyon sağlar.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Parasetamol:

Emilim:

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince barsaklardan pasif transfer ile olur. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonu formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında meydana gelir. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımda tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımının uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanımı 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1 veya 2 g (tablett 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:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1.5-2.5 saattir. Parasetamol karaciğerde metabolize olur. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır.

Uygulanan 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.

Parasetamolün total eliminasyon hızı açısından çocuklarla erişkinler arasında yaşla ilişkili bir farklılık yoktur.

Doğrusallık/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 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 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: Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, parasetamolün major 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 (Vd) başlangıç: 26-61; kararlı durum dağılım hacmi (Vdss) 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.

Guaifenesin:

Emilim:

Guaifenesin gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olur.

Dağılım:

Bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Guaifenesin oksidasyonla β -(2 metoksi-fenoksi) laktik asite dönüşür. % 60'ı, 7 saat içinde hidrolize olur.

Eliminasyon:

Guaifenesin idrarla atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 1 saattir.

Prilamin maleat:

Emilim:

Prilamin için biyoyararlanım çalışmaları yapılmamıştır. Çoğu ilk jenerasyon antihistaminikler iyi emilir.

Dağılım:

Veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde metabolize olur. Oranı bilinmemektedir.

Eliminasyon:

İdrar yoluyla atılır. Prilamin için spesifik veri mevcut değildir. Çoğu ilk jenerasyon antihistaminikler, metabolitleri şeklinde idrar yoluyla atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Litaratürde bu aktif bileşenlere ait prelinik emniyet verileri, önerilen dozlara ve ürün kullanımına ilişkin kesin bulgular ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sakkarin sodyum
Portakal esansı
Sodyum siklamat
Makrogol 6000
Gliserin
Etil alkol (%96)
Tartrazin
Propil paraben
Metil paraben
Sodyum klorür
Distile su

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Pilver proof HDPE kapaklı 100 mL'lik renkli cam şişe.

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 Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad.
No: 6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

156/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.09.1991

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ