

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DAYCOLD-HOT 500/10/15/100 mg saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler:

| | |
|---------------------|--------|
| Parasetamol | 500 mg |
| Fenilefrin HCL | 10 mg |
| Dekstrometorfan HBr | 15 mg |
| Askorbik asit | 100 mg |

Yardımcı maddeler:

| | |
|---------------|------------|
| Pudra şekeri | 4475.00 mg |
| Kristal şeker | 9557.50 mg |

Diğer Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Saşe.

Saşe içinde granül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DAYCOLD-HOT, baş ağrısı, boğaz ağrısı, konjesyon, sinüzit ve sinüzit ağrılarının dahil olduğu grip, ateş, titreme ve ateşli soğuk algınlığı semptomlarında, akut nazal nezlede ve öksürükte endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yaşlılar, yetişkinler ve 12 yaş üstü çocuklar için 4-6 saat ara ile 1 saşe önerilmektedir.

Günde 6 saşeden fazla kullanılmamalıdır.

Doktor tarafından önerilmedikçe 12 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

7 günden fazla olacak kullanımlarda doktorunuza başvurunuz.

Uygulama şekli:

DAYCOLD-HOT, ağızdan kullanım içindir.

DAYCOLD-HOT saşe içeriği bir bardağa boşaltılır ve bardağın yarısına kadar sıcak su eklenir, iyice karıştırıldıktan sonra gerek duyulduğunda soğuk su veya şeker ilavesi ile içilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer fonksiyon yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Doktor tarafından önerilmedikçe 12 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yetişkinler için önerilen doz kullanılmaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

DAYCOLD-HOT,

- İlaç etken maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Hipertansif hastalarda veya son iki hafta içerisinde monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geridonüşüm inhibitörü (SSRI) veya beta bloker kullanan hastalarda,
- Hepatik veya renal bozuklukta,
- Diyabette,
- Hipertiroidizmde,
- Kardiyovasküler hastalıklarda,
- Diğer semptomimetik dekonjestanların birlikte kullanımında,
- Feokromositomada,
- Kapalı açılı glokomda,
- Solunum bozukluğu oluşma riski olan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DAYCOLD-HOT,

- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.
- Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.
- Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Parasetamol içeren diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanılmamalıdır.
- 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.
- Hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan, terapötik dozlarda parasetamolle eş zamanlı ilaç kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hastada, hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.
- 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.
- Oklüzif vasküler hastalık (ör:Raynaud Fenomeni) veya aşırı miktarda sekresyonu olan hastalarda ve prostat bezi büyümesi olan hastalarda DAYCOLD-HOT kullanılmadan önce doktora danışılmalıdır.
- DAYCOLD-HOT, diğer semptomimetikleri kullanan hastalarda kullanılmamalıdır (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi)
- Önerilen doz aşılmamalıdır.
- DAYCOLD-HOT, diğer grip, soğuk algınlığı, öksürük ilaçları veya dekonjestan ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.
- Atopik çocuklarda histamin salınımı nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

- Kronik öksürük, astım veya akut astım atakları olan hastalar veya aşırı miktarda sekresyonun eşlik ettiği öksürükten muzdarip hastalarda DAYCOLD-HOT kullanılmadan önce doktora danışılmalıdır.
- Dekstrometorfanın alkolle veya diğer merkezi sinir sistemi depresanları ile kullanımı merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini artırabilir. Nispeten daha düşük dozlarda toksisiteye neden olabilir.
- Eğer semptomlar devam ediyorsa doktorunuza başvurun.

Şeker uyarısı

DAYCOLD-HOT her dozda 14032,5 g sukroz içerir. Bu durum, diabetes mellitus hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamolün emilim hızı metoklopramid veya domperidon ile artabilmekte, propentalin veya kolestiramin ile azalabilmektedir.

Serotonin tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim yoluyla, parasetamolün analjezik etkisini tamamen inhibe edebilir.

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin)'in eş zamanlı kullanılması, akyuvar hücresi sayısında azalmaya (nötropeni) yönelik eğilimini artırır. Bundan ötürü, tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

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

Varfarin ve diğer kumarinlerin antikoagülan etkisi uzun süreli günlük parasetamol kullanımı ile artabilmektedir, bu da kanama riskinde artışa yol açabilmektedir. Nadiren kullanıldığında anlamlı etki göstermemektedir.

Fenilefrin aşağıda belirtilen ilaçlarla kombinasyon halinde kullanıldığında etkileşimler bildirildiğinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır.

| | |
|---|--|
| Monoamin oksidaz inhibitörleri (moklobemid dahil) | Monoamin oksidaz inhibitörleri ve fenilefrinler gibi sempatomimetik aminler arasında hipertansif etkileşimler meydana gelmiştir (bkz. Kontrendikasyonlar) |
| Sempatomimetik aminler | Fenilefrinin diğer sempatomimetik aminlerle birlikte kullanımı kardiyovasküler yan etki riskini artırabilir. |
| Beta-blokerler ve antihipertansifler (debrisokin, guanetidin, rezepin, metildopa) | Fenilefrin beta-bloker ilaçların ve antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir. Hipertansiyon riskini ve diğer kardiyovasküler yan etkileri artırabilir. |
| Trisiklik antidepresanlar (ör: amitriptilin) | Fenilefrinle birlikte kardiyovasküler yan etki riskini artırabilir. |
| Ergot alkaloidleri | (Ergotamin ve metilserjit) ergotizm riskini artırabilir. |
| Digoksin ve kardiyak glikozidler | Düzensiz kalp atışı ve kalp krizi riskini artırır. |

Dekstrometorfan ilk olarak sitokrom P450 izoenzimi CYP2D6 tarafından metabolize edilir; amiodaron, haloperidol, propafenon, kinidin, SRRi'ler ve tiyoridazinin bu enzimin inhibitörleri ile etkileşim olasılığı unutulmamalıdır.

Dekstrometorfanın alkol, antihistaminler, psikotropikler ve diğer merkezi sinir sistemi depresan ilaçlarla birlikte uygulanması merkezi sinir sistemi depresan etkisini artırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DAYCOLD- HOT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

DAYCOLD- HOT hamilelikte doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

DAYCOLD- HOT emzirme döneminde doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

Fenilefrin anne sütüne geçebilir.

Dekstrometorfanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Eğer hastalar baş dönmesinden etkilenirlerse, araba sürmemeleri ve makine kullanmamaları tavsiye edilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Parasetamol

Geçmişte yapılan klinik çalışmalardaki advers olaylar seyrek ve daha az sayıda hasta maruziyetinden elde edilmiştir.

Buna göre, terapötik/ etiketlenmiş dozda yürütülen geniş pazarlama sonrası çalışmalarda bildirilen ve dikkate alınan advers olaylar aşağıda tablolanmıştır. Klinik çalışmalardan elde edilen verilerin kısıtlı olması nedeniyle, bu advers etkilerin sıklığı bilinmemektedir. (eldeki verilerle tahmin edilemiyor), fakat pazarlama sonrası çalışmalar parasetamolün advers etkilerinin seyrek olduğunu ve ciddi advers etkilerin çok nadir görüldüğünü belirtmektedir.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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).

Bağışıklık sistemi bozuklukları:

Bilinmiyor: Anafilaksi, Stevens Johnson sendromu/ toksik epidermal nekroliz, anjiyoödem ve deri döküntüleri dahil kütanöz hipersensitivite reaksiyonları

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar:

Bilinmiyor: Bronkospazm *

Hepatobiliyer bozukluklar:

Bilinmiyor: Hepatik bozukluklar

*Parasetamolle bronkospazm olguları bildirilmiştir, ancak bunlar büyük olasılıkla aspirin veya diğer NSAİİ'lere duyarlı olan astmatiklerdir.

Parasetamol nadiren alerjik ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve makulopapüler döküntülere neden olabilir. Bu yan etkiler ilaç kesildiğinde ortadan kalkar. Uzun süreli kullanımda çok nadir olarak hemolitik anemi, trombositopenik purpura, agranülositoz vakaları kaydedilmiştir.

Fenilefrin

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

Psikiyatrik bozukluklar:

Bilinmiyor: Sinirlilik, iritabilite, huzursuzluk ve heyecanlanma

Sinir sistemi bozuklukları:

Bilinmiyor: İnsomnia

Gastrointestinal bozukluklar:

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

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

Göz bozuklukları:

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

Deri ve deri altı bozukluklar:

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

Böbrek ve idrar bozuklukları:

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.

Dekstrometorfan

Sinir sistemi bozuklukları:

Bilinmiyor: Ara sıra olan uyuşukluk, baş dönmesi

Psikiyatrik bozukluklar:

Bilinmiyor: Heyecan, mental konfüzyon, konvülsiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar:

Bilinmiyor: Solunum depresyonu

Gastrointestinal bozukluklar:

Bilinmiyor: Kusma, bulantı, diyare

Deri ve derialtı doku bozuklukları:

Bilinmiyor: Raşı dahil deri reaksiyonları

Askorbik asit

Yüz, dudaklar, dil ve/veya boğazda şişmeye neden olan, yutma veya nefes alma zorluklarına veya ciltte şiddetli kaşıntıya yol açabilen ciddi alerjik reaksiyon. Yüksek dozların nadiren diüretik ve/veya diyare yapan etkisi olabilir. Güncel veriler, uzun süre yüksek dozlarda C vitamini kullanımının oksalat kristali oluşumuna yol açmadığını göstermektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Parasetamol

Yetişkinlerde 7,5-10 gr veya (veya >150mg/kg) üzerinde kullanılması halinde toksisite 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 aşırı aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının dozla ilişkili komplikasyonudur. 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 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 gerektirir.

Fenilefrin hidroklorür

Semptom ve belirtiler:

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 miktardan daha fazla olacaktır.

Tedavi:

Tedavi klinik olarak uygun olmalıdır. Ciddi hipertansiyon, fentolamin gibi alfa bloke edici ilaçlarla tedavi gerektirir.

Askorbik asit

Semptom ve belirtiler:

Yüksek doz askorbik asit (>3000 mg) geçici ozmotik ishal ve bulantı ve karın ağrısı gibi gastrointestinal etkilere neden olabilir.

Askorbik asidin doz aşımının etkileri ciddi karaciğer toksisitesine neden olan parasetamolün doz aşımına dahil edilmiştir.

Dekstrometorfan HBr

Dekstrometorfanın düşük toksisitesinin olduğu düşünülmektedir, fakat doz aşımının etkileri alkol ve psikotropik ilaçların aynı anda alınımıyla doz aşımı etkileri görülecektir.

Semptomlar:

Bulantı ve kusma, merkezi sinir sistemi depresyonu, sersemlik, dizartri (konuşma bozukluğu), nistagmus, somnolans (uyuklama), heyecan, zihinsel karışıklık, psikotik bozukluk (psikoz) ve solunum depresyonunu içermektedir. Diğer etkiler abdominal rahatsızlıklar, halüsinasyonlar, hipotansiyon ve ataksi olabilir.

Tedavi:

Doz aşımı tedavisi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Gastrik lavaj kullanılabilir. Şiddetli doz aşımında spesifik narkotik antagonisti olan nalokson verilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Parasetamol

Farmakoterapötik grup: Analjezik-antipiretik

ATC kodu: N02BE01

Fenilefrin HCL

Farmakoterapötik grup: Sempatomimetikler

ATC kodu: R01BA03

Dekstrometorfan HBr

ATC kodu: R05DA09

Farmakoterapötik grup: Opiyum alkoidleri ve türevleri

Askorbik asit

Farmakoterapötik grup: Askorbik asit (vitamin C)

ATC kodu: A11GA01

Parasetamol

Analjezik etki: Analjezik etkinin mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Parasetamol etkisini genelde santral sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ederek ve daha düşük oranda ağrı-uyarı oluşumunu bloke ederek periferik etki yoluyla gösterir. İlacın periferik etkisi, prostaglandin sentezinin inhibisyonuna ya da ağrı reseptörlerini mekanik veya kimyasal stimülasyonlara karşı duyarlı hale getiren diğer maddelerin sentezinin veya etkilerinin inhibisyonuna da bağlı olabilir.

Antipiretik etki: Parasetamol antipiretik etkisini hipotalamusta bulunan termoregülatuar merkez üzerinde, ciltte artan kan akımı, terleme ve ısı kaybına yol açan periferik vazodilatasyon oluşturarak gösterir. Bu merkezi etki, muhtemelen hipotalamusta prostaglandin sentezinin inhibisyonunu da içerir.

Fenilefrin hidroklorür

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.

Askorbik asit

Askorbik asit, genellikle soğuk algınlığı ürünlerinde kombine olarak bulunmakta ve genel soğuk algınlığı ve akut viral enfeksiyonların başlangıcında oluşabilen C vitamini eksikliğini telafi etmek amaçlı kullanılmaktadır.

Askorbik asit kollajen yapımı ve doku onarımı için gerekli bir vitamindir. Geri dönüşebilir bir şekilde dehidroaskorbik aside okside olur. Her iki formu da oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları ile ilgilidir. C vitamini tirozin, karbonhidratlar, noradrenalin, histamin, fenilalanin ve demir metabolizması ile ilişkilidir. Lipid, protein ve karnitin sentezi vücudun enfeksiyona karşı dirençli olmasının sağlanması; serotoninin hidroksilasyonu; kan damarlarının bütünlük ve işlevselliğinin korunması ve hücre solunum askorbik asite gereksinim duyulan diğer durumlardır.

Dekstrometorfan HBr

Dekstrometorfan hidrobromür, öksürüğü santral sinir sistemindeki etkisiyle baskı altına alan ilaçlardandır. Etki mekanizması öksürük refleksinin, santral sinir sistemi reseptörlerinin duyarlılık eşiğini artırarak inhibisyonu şeklindedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Parasetamol

Parasetamol, oral yoldan alındıktan sonra başlıca ince barsaklardan pasif difüzyon ile hızla ve tamamen absorbe olur. Mide boşalma hızı, oral yoldan uygulanan parasetamolün emilimi için hız sınırlayıcı basamaktır. İlaç, alındıktan 0,5 saat – 1,5 saat sonra maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Değişen oranlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımın uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanımı, 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1-2 g'lık (tablet formu) dozdan sonra %90'a yükselir.

Askorbik asit

Askorbik asit, gastrointestinal yoldan kolaylıkla emilir. Aktif transportla emilir. Emilim miktarı gastrointestinal hastalık durumlarında ve yüksek dozlarda verildiğinde azalır.

Fenilefrin

Monoaminoksidazlar nedeniyle gastrointestinal sistemden düzensiz emilir.

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan hidrobromür gastrointestinal kanaldan hızla ve iyi emilir.

Dağılım:

Parasetamol

Parasetamol vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Tahmini dağılım hacmi 0,95 L/kg'dır. Çocuklarda ve yeni doğanlarda da dağılım kinetiği (Vd/ F) erişkinlerdekine benzerdir. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür.

Askorbik asit

Plazma proteinlerine %25 oranında bağlanır. Askorbik asit vücutta geniş ölçüde dağılır; en fazla depolandığı yer bez dokularıdır. Plasentayı aşar ve anne sütüne geçer.

Fenilefrin

Oral yoldan alındığında nazal dekonjestan olarak etkinliğini korur, ilaç dağılımı sistemik dolaşım aracılığıyla nazal mukozanın vasküler tabakasına dağılır.

Dekstrometorfan

Dokulardaki dağılımı hızlıdır. Plasentaya geçer.

Biyotransformasyon:

Parasetamol

Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize olur

Karaciğer ve böbrekte genellikle, sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemi (temel olarak CYP2E1 ve CYP3A4) ile hidroksilli metabolitler üretilir (N-asetil-p-benzokinonimin). Konjugasyon ile detoksifiye edilmekle birlikte, parasetamol doz aşımını takiben birikerek doku hasarına sebep olabilir.

Uygulanan parasetamolün %10'u, minör bir yolakla, CYP sistemi ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit, indirgenmiş glutatyonla hızlıca konjüge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları olarak atılır. Yüksek miktarda parasetamol kullanıldığında hepatik glutatyon tükenir ve hepatosit içinde asetamidokinon birikimine neden olur. Biriken bu asetamidokinon yaşamsal hepatoselüler makromoleküllere kovalanarak

bağlanır ve doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Çocuklarda (3-10 yaş) ve yeni doğanlarda (0-2 gün) parasetamolün başlıca metaboliti parasetamol sülfattır.

Askorbik asit

Askorbik asidin büyük bölümü geri dönüşebilir şekilde dehidroaskorbik asite dönüşür. Geri kalanı idrarla elimine edilen askorbik asit-2-sülfat ve okzalik asit gibi inaktif metabolitlerine metabolize edilir.

Fenilefrin

Fenilefrin ilk başta bağırsak ve karaciğerde monoamin oksidaz tarafından metabolize edilir. Biyoyararlanımı gastrointestinal yoldan azaltılır.

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan karaciğerde metabolize edilir.

Eliminasyon:

Parasetamol

Oral yolla alındıktan sonra ilacın plazma yarılanma ömrü 1,5 – 2,5 saat arasındadır. Parasetamolün %80'inden fazlası 24 saat içinde elimine olur. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda bu eliminasyon gecikir.

Karaciğerde enzimatik transformasyondan sonra, parasetamol, esas olarak glukuronik asit ve sülfürik asit konjugatları formunda ve sadece böbrekler kanalıyla elimine olur. İlacın sadece yaklaşık %1'i - %3'ü serbest ana madde formunda atılır.

Askorbik asit

Vücudun ihtiyacından fazla alınan askorbik asit metabolitler halinde idrarda elimine edilir.

Fenilefrin hidroklorür

Fenilefrin tamamen sülfat konjugatları olarak idrardan atılır.

Deskstrometorfan

İlaç değişmeden ve dimetillenmiş metabolitler halinde atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Parasetamol

Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutasyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutasyon 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.

Askorbik asit

Askorbik asidin farmakokinetiği ≥ 200 mg dozlarında lineerdir.

Fenilefrin

Veri mevcut değildir.

Dekstrometorfan

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.

Köpeklere ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bundan dolayı, bu hayvan cinslerinde bir oral LD₅₀ tespit etmek olanaksız olmuştur.

Kronik Toksikite:

Toksik dozların verilmesinden sonra, deney hayvanları, daha yavaş bir kilo artışı, daha sık diürez, asidüri ve dehidratasyon ve ayrıca, enfeksiyonlara duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza iritasyonu gözlemlenmiştir.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:

Sıçanlarda, hepatotoksik doz seviyelerinde potansiyel bir genotoksisite gözlemlenmiş ve bu bulgu, bir doğrudan DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak izah edilmiştir. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir.

Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine işaret eden herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı 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 elde edilmemiştir.

Üreme Toksisitesi:

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlemlenmemiştir. 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.

Askorbik asit

Veri mevcut değildir.

Fenilefrin

Veri mevcut değildir.

Dekstrometorfan

Dekstrometorfanın büyük miktarlarda uzun süre alınmasıyla bile, santral sinir sistemi ya da herhangi diğer organ sistemlerinde irreversibl toksisitesi olduğunu gösteren bir bulgu bulunmamaktadır. Mevcut verilere göre dekstrometorfan, teratojenik, mutajenik ya da karsinojenik değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Pudra şekeri

Kristal şeker

Sitrik asit anhidr

Maltodekstrin

Povidon (PVPK-30)

Bergamot aroması

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

6,10 ve 20 saşe, PE/Alüminyum/PET (strip) ve karton kutu ambalaj içerisinde sunulmaktadır.

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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İnventim İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

E-posta: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/279

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ