

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

A-FERİN® FORTE 650 mg / 4 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet;

Parasetamol 650 mg

Klorfeniramin maleat 4 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 37,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı film kaplı, oblong, bikonveks, çift kenarlı, bir yüzünde "A-ferin" yazılı, diğer yüzü çentikli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Grip ve soğuk algınlığına bağlı burun akıntısı, aksırma, burun ve boğazda kaşıntı, baş ağrısı, adale ağrısı, boğaz ağrısı, vücut kırıklığı, ateş, nezle, gözlerde sulanma ve kaşıntı gibi durumlarda kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

12 yaş ve üzerinde 4-6 saat ara ile 1 tablet önerilir. Gerekğinde 4 saat ara ile 1 tablet uygulanabilir.

Günde 6 tablettten fazla kullanılmamalıdır.

Hekim önerisi yoksa üç ardışık günden daha fazla kullanılmamalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:

Oral olarak uygulanır. Bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

6-12 yaş arasındaki çocuklar:

6-12 yaş arası kullanımı önerilmemektedir.

Parasetamolün günlük en yüksek dozu 10-15 mg/kg bölünmüş dozlarda 60 mg/kg'dır.

Klorfeniramin maleatın önerilen dozu 4-6 saatte bir yarım (1/2) tablettir.

Maksimum günlük doz: Her 24 saat içinde 3 tablet (12 mg)'tir.

6 yaş altındaki çocuklar:

6 yaş altında kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Parasetamolün yaşa bağlı nedenlerle geriyatrik hastalarda kullanımını sınırlayacak bir neden bildirilmemiştir. Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur; fakat, zayıf, hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlama sıklığı azaltılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Klorfeniramin maleatın nörolojik antikolinergik etkisinin yaşlılarda görülme olasılığı daha fazladır. Bu nedenle daha düşük dozlarda kullanılmalıdır (günlük maksimum 3 tablet).

4.3 Kontrendikasyonlar

A-FERİN FORTE aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

Etkin maddelere, antihistaminiklere veya ilacın bileşiminde bulunan yardımcı maddelere herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda (bkz. bölüm 6.1).

Parasetamol nedeni ile:

İçeriğindeki parasetamol sebebiyle, şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi >9) ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Klorfeniramin maleat nedeni ile:

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) klorfeniraminin antikolinergik özelliklerini şiddetlendirebileceği için; son 14 gün içinde MAO inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda kontrendikedir.

Bakterilere karşı etkili ilaç olan furazolidon belirgin MAO inhibisyonu yaptığından, A-FERİN FORTE ile birlikte kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Parasetamol:

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, 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. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

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.

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. 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 artırıcı ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar 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.

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz 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. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

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.

Parasetamol içeren diğer ilaçların A-FERİN FORTE 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 önerilir. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Klorfeniramin maleat:

Antikolinergik etkilere sahip diğer ilaçlar ile yaygın olarak kullanılan klorfeniramin; epilepsi, glokom dahil göz içi basıncının artışı, prostat hipertrofisi, şiddetli hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, bronşit, bronşektazi veya astım, idrar retansiyonu ve karaciğer yetmezliği durumlarında dikkatli kullanılmalıdır.

Çocuklarda ve yaşlılarda nörolojik antikolinergik etkiler ve paradoksal uyarı (örneğin, enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik) görülme olasılığı daha fazladır.

Alkolün etkilerini arttırabileceği için, alkol ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Antihistaminik içeren öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları dahil, antihistaminik içeren diğer ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

A-FERİN FORTE her dozunda 1 mmol (23 mg)dan az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol:

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

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

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

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

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. Bundan dolayı, oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol 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 nötrojeni 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.

Klorfeniramin:

Klorfeniraminin hipnotik veya anksiyolitik ilaçlarla eş zamanlı kullanımını sedatif etkilerde artışa neden olabilir; bu nedenle klorfeniramin bu ilaçlar ile eş zamanlı olarak almadan önce tıbbi tavsiye alınmalıdır.

Klorfeniramin fenitoin metabolizmasını inhibe eder ve fenitoin toksisitesine neden olabilir.

Klorfeniraminin antikolinergik etkileri MAO inhibitörleri ile şiddetlenebilir (bkz. bölüm 4.3).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

A-FERİN FORTE tedavisinin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolü üzerine etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Yine de çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

A-FERİN FORTE'nin gebelikte kullanım güvenliliği belirlenmemiştir. Parasetamol plasentayı geçer ve fetal dolaşımında maternal dolaşımdakine benzer düzeylere ulaşır. Bununla beraber, parasetamol terapötik dozlarının kısa süreli olarak anne tarafından alınmasının insanda teratojenik etkilerle ilişkili olmadığına dair epidemiyolojik kanıtlar vardır.

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.

Klorfeniramin maleatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Klorfeniraminin üçüncü trimesterde kullanımı yenidoğanlarda ve prematüre neonatallerde olumsuz etkiler ile sonuçlanabilir. Uzman hekim tarafından gerekli olduğu belirtilmedikçe gebelik süresince kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Klorfeniramin maleat ve diğer antihistaminler laktasyonu inhibe edebilir ve anne sütüne geçebilir. Uzman hekim tarafından gerekli olduğu belirtilmedikçe laktasyon süresince kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

Klorfeniraminin üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisini değerlendiren yeterli veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Parasetamol

Bazı hastalarda parasetamol kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. Parasetamol kullanan hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler sırasında dikkatli olmaları gerekmektedir.

Klorfeniramin maleat

Klorfeniramin maleatın antikolinergik özellikleri hastaların araç ve makine kullanma yeteneklerini ciddi bir şekilde engelleyebilen uyuşukluk, baş dönmesi, bulanık görme ve psikomotor bozukluklara neden olabilir. Sedasyona yol açabilir. Bu nedenle dikkat gerektiren makinelerde çalışanlarda, tehlikeli ve/veya yüksek yerlerde çalışanlarda veya vasıta kullananlarda kazaya neden olabileceğinden, A-FERİN FORTE kullanımı sırasında bu gibi işler yapılmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar ve satış sonrası gözetim çalışmalarından elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

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

Parasetamol:

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek:

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

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

Çok seyrek:

Agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek:

Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi

Çok seyrek:

Lyell sendromu

Bilinmiyor:

Bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Baş ağrısı, baş dönmesi, somlonans, parestezi

Bilinmiyor:

Santral sinir sistemi stimülasyonu, ensefalopati, insomni, tremor

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın:

Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek:

Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

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

Yaygın olmayan:

Gastrointestinal kanama

Seyrek:

İshal

Hepatobilyer hastalıklar

Seyrek:

Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk

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

Yaygın olmayan:

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

Klorfeniramin maleat:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:

Hemolitik anemi, kan diskrazileri

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:

Alerjik reaksiyon, anjiyoödem, anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor:

Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor:

Konfüzyon*, eksitasyon*, iritabilite*, kabus görme*, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Sedasyon, somnolans

Yaygın:

Konsantrasyon ve koordinasyon bozukluğu, baş dönmesi, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın:

Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor:

Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor:

Palpitasyon, taşikardi, aritmi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor:

Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor:

Bronşial sekresyonların koyulaşması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Bulantı, ağız kuruluğu

Bilinmiyor:

Kusma, karın ağrısı, diyare, dispepsi

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor:

Hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor:

Eksfoliyatif dermatit, raş, ürtiker, fotosensitivite

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor:

Kas çekilmesi, kas güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor:

İdrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Yorgunluk

Bilinmiyor:

Göğüste tıkanıklık

*Çocuklarda ve yaşlılarda nörolojik antikolinerjik etkiler ve paradoksal uyarı (örneğin, enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik) görülme olasılığı daha fazladır.

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 gramdan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrekdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. 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 fulminan karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminan 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 alınımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının, dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alınımı 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 alınımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alınımından 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 aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminan karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

Klorfeniramin maleat:

Klorfeniramin maleatın aşırı dozu, genelde antihistaminik, antikolinergik ilaçların aşırı doz alımı gibi tedavi edilir.

Semptom ve belirtiler:

Klorfeniraminin tahmini letal dozu 25-50 mg/kg vücut ağırlığı arasındadır. Sedasyon, SSS'nin paradoksal eksitasyonu, toksik psikoz, konvülsiyonlar, apne, antikolinergik etkiler, distonik

reaksiyonlar ve aritmilerin de dahil olduğu kardiyovasküler kollaps doz aşımının semptom ve bulguları arasındadır.

Tedavi:

Semptomatik ve destekleyici önlemler kardiyak, respiratuvar, renal, hepatik fonksiyonları ve ayrıca sıvı ve elektrolit dengesi dikkate alınarak sağlanmalıdır. Oral yolla doz aşımı meydana gelirse, aktif kömür ile tedavi değerlendirilmelidir, yakın zamanda alınan doz aşımı ve kullanım için herhangi bir kontrendikasyon yoktur (1 saat içinde uygulandığında en etkin şekilde tedavi edilir). Hipotansiyon ve aritmi dikkatlice tedavi edilmelidir. SSS konvülziyonları i.v. diazepam ile tedavi edilebilir. Ciddi vakalarda hemoperfüzyon kullanılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Öksürük ve soğuk algınlığı preparatları
ATC kodu: R05X.

Etki mekanizması:

Parasetamol:

Parasetamol, analjezik ve antipiretik bir ajandır. 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 antiinflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; inflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksidler içermesi ve bu hücrel peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

Klorfeniramin maleat:

Klorfeniramin kuvvetli bir antihistamin (H₁-antagonisti)'dir. Antihistaminikler, dokulardaki histamin H₁-reseptör bölgelerinin kompetitif tersinir blokajı ile vücuttaki histaminin etkilerini azaltır veya ortadan kaldırır.

Antihistaminikler; histamin, prostaglandinler ve lökotrienlerin salımını engellemede rol oynarlar ve inflamatuvar medyatörlerin migrasyonunu engelledikleri gösterilmiştir. Klorfeniraminin etkileri düz kas üzerindeki histaminin, kapiller permeabilitenin inhibisyonu ve dolayısıyla alerji ve anafilaksi gibi hipersensitivite reaksiyonlarındaki ödem ve kabarıklığın azalmasıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Parasetamol:

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince bağırsaklardan pasif difüzyon 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 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.

Klorfeniramin maleat:

Oral uygulamayı takiben klorfeniramin maleat gastrointestinal kalandan iyi derecede absorbe olur. Etkisi 30 dakikada içinde başlar, 1-2 saat içinde maksimum seviyeye ulaşır ve 4-6 saat sürer. Plazma yarı ömrünün 12-15 saat olduğu tahmin edilmiştir.

Dağılım:

Parasetamol:

Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0.95 L/kg'dir. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz.

Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Klorfeniramin maleat:

In vitro plazma proteinlerine yaklaşık %69-72 oranında bağlanır. Santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, vücuda geniş bir dağılım gösterir. Kararlı durum dağılım hacmi erişkinlerde 2,5-3,2 L/kg, çocuklarda 3,8 L/kg'dir.

Biyotransformasyon:

Parasetamol:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1.5-2.5 saat arasındadır. 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 kovalent olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Klorfeniramin maleat:

Klorfeniramin monodesmetil ve didesmetil türevlerine metabolize olur.

Eliminasyon:

Parasetamol:

Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klerensi yaklaşık 5 mL/dak/kg'dir. 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.

Klorfeniramin maleat:

Oral alındıktan sonra, verilen dozun yaklaşık %22'si idrarda değişmeden atılır. Dışkıda sadece eser miktarda bulunur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Parasetamol:

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.

Klorfeniramin maleat:

Klorfeniramin maleatın doğrusal ya da doğrusal olmayan durumu hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Parasetamol:

Renal yetmezlikte farmakokinetik:

2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonu 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 düşünülmemektedir. 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, major metabolitin glukoronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

Klorfeniramin maleat:

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; 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 irritasyonu gözlenmiştir.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:

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

Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine ilişkin herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının 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 saptanmamıştır.

Üreme Toksikitesi:

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

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

Klorfeniramin maleat:

Klinik öncesi güvenlik verileri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Nişasta 1500
Kroskarmelloz sodyum
Povidon K-30
Mikrokristalin selüloz
Kolloidal anhidrus silika
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metilselüloz
Makrogol (polietilen glikol)
Titanyum dioksit
Kinolin sarısı

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 30 film tabletlik Al/PVC blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A. Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad.
No:184 34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: (212) 365 15 00
Faks: (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

181/40

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.01.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 20.07.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ