

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYLOL COLD şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir ölçekte (5 ml şurup) 15 mg psödoefedrin hidroklorür, 1 mg klorfeniramin maleat, 5 mg dekstrometorfan hidrobromür ve 160 mg parasetamol içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum benzoat (E211).....10,0 mg
Sodyum siklamat.....9,775 mg
Sodyum sakkarin.....1,0375 mg
Günbatımı sarısı (sunset yellow) (E110).....0,05 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Berrak, kayısı renkli, kayısı kokulu şurup.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TYLOL COLD şurup, soğuk algınlığı, öksürük ve ateş semptomlarının (burunda ve paranasal sinüslerde konjesyon, burun akıntısı ve hapşırma) tedavisinde, boğazdaki ve bronşlardaki minör tahrişe bağlı kuru öksürüğün, minör ağrıların ve sızılarının, baş ağrısının ve boğaz ağrısının tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Doktora danışılmadan kullanılmamalıdır. Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır:

12 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde(44 kg ve üstü):

Her 6 saatte bir 20 ml

6–12 yaş grubundaki çocuklarda (22-43 kg):

Her 6 saatte bir 10 ml

24 saat içerisinde en fazla 4 doz kullanılır.

Uygulama şekli

Oral yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

TYLOL COLD, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. TYLOL COLD şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon

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

Geriatrik Popülasyon

TYLOL COLD'un yaşlılarda kullanımı araştırılmamıştır.

Diğer

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

4.3. Kontrendikasyonlar

TYLOL COLD, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeler veya diğer adrenerjik ilaçlara veya içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) veya böbrek hastalığı
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklar
- Koroner arter hastalığı
- Monoamin oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (TYLOL COLD kullanımından 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.
- Miksiyon sonrası mesanede bir miktar idrarın kaldığı, prostat adenomu
- Mesane boynunda obstrüksiyon
- Piloroduodenal obstrüksiyon
- Stenoz yapan peptik ülser
- Diabetes Mellitus
- Hipertiroidizm
- Akciğer hastalıkları (astım dahil)
- Epilepsi
- Dar açılı glokom
- Feokromasitoma hastalarında
- 6 yaş altı kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TYLOL COLD,

- 60 yaş üzerindeki hastalarda
- Aritmiler, kardiyovasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalığı

- Hipertansiyon
- Prostat hipertrofisi
- Böbrek yetmezliği
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- Perhiz
- Psikoz
- Solunum güçlüğü durumlarında
- Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dk) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.
- 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.
- Hepatatosite 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, parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.
- Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir. 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.
- Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- TYLOL COLD, monoamin oksidaz inhibitörleri kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 2 hafta süresince kullanılmamalıdır.
- Ameliyat durumunda tedavinin birkaç gün önceden durdurulması önerilir. Halojenli anestetiklerin kullanılması, hipertansif kriz riskini artırır.
- Taşikardi veya palpasyon gelişen duyarlı hastalarda, tedavi durdurulmalıdır.
- Parasetamolu 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 gösteren 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 ekzantematoz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.
- Parasetamol içeren ilaçların uzun süre kullanılmasını takiben yüksek doza ulaşıldığında, büyük ölçüde irreversibl böbrek yetersizliğiyle birlikte analjezik nefropati gelişme olasılığı göz ardı edilemez.
- Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bu nedenle, bu hastalar parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.

- Hematopoietik disfonksiyon durumunda dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması gibi önlemler alınmalıdır.
- Astım, kronik rinit ve kronik ürtikeri olan ve özellikle antiinflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Duyarlı kişilerde propifenazon ve parasetamol içeren ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anaflaktik şok bildirilmiştir.
- Glukoz 6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.
- Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.
- Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, 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, psödoefedrin hidroklorür, klorfeniramin maleat ve deksmetorfan hidrobromür içeren diğer ilaçların TYLOL COLD şurup 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.
- Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere sempatomimetik ilaçlarla posterior geri dönüşlü ensefalopati (PRES) / geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (SCVS) bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar ani başlangıç şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğudur. Olguların çoğu uygun tedavi ile birkaç günde düzelmiştir. PRES/RCVS semptomları gelişmesi halinde psödoefedrin hemen kesilmelidir.
- Psödoefedrin ile iskemik kolit bildirimleri olmuştur. Şayet abdominal ağrı, rektal kanama ya da iskemik kolitin diğer semptomları gelişirse, psödoefedrin derhal durdurulmalı ve doktora başvurulmalıdır.
- Serebral ateroskleroz
- İdiyopatik ortostatik hipotansiyon
- 6 yaşın altındaki çocuklarda zorunlu tıbbi gerekçe olmadan kullanılmamalıdır.
- Önerilen dozu aşmamalı veya ardı ardına 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır. ***Yüksek doz parasetamol ve bu arada uzunca bir süre içerisinde kullanılan toplam dozun yüksek olması; irreversible karaciğer yetersizliğiyle birlikte analjeziklere bağlı nefropati gelişmesine neden olabilir. Hastalar bu ilacı kullanırken, parasetamol içeren daha başka ürünler kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.***
- TYLOL COLD 5 ml'inde 10,0 mg sodyum benzoat, 9,775 mg sodyum siklamat ve 1,0375 mg sodyum sakkarin ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.
- Bu tıbbi ürün renklendirici olarak 0,05 mg gün batımı sarısı (sunset yellow) içermektedir. Alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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 eşzamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.
- Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla bu ilacın toksisite riskini arttırabilir.
- Parasetamol (veya metabolitleri), K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, “uluslararası normalleştirilmiş oran” (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bu nedenle, oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.
- 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.
- Doz aşımında parasetamol karaciğerde harabiyeti risk taşır ve parasetamolün toksisitesi; karaciğerde toksik etki yaratabilecek diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında, kronik alkolizmde veya aç kalmış hastalarda artabilir.
- Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.
- TYLOL COLD, MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir (bkz 4.3 kontrendikasyonlar). Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine neden olabilir. Psödoefedrin içermesi nedeniyle TYLOL COLD, bretilyum, betanidin, guanetidin, debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kardiyak glikozitler disritmi riskine, ergo alkaloidleri ise ergotizm riskine neden olabilir.
- Klorfeniramin, santral sinir sistemine etkili ilaçların (sempatomimetikler, antidepresanlar)

etkilerini artırabilir.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TYLOL COLD'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi için çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

TYLOL COLD, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

TYLOL COLD gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (Fertilite)

TYLOL COLD'un üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TYLOL COLD, sedasyon yapabildiğinden, araç ya da makine kullanılırken dikkatli olmak gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

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

Çok seyrek: Agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anaflaksi

Çok seyrek: Lyell sendromu

Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi

Bilinmiyor: Santral sinir sistemi stimülasyonu, ensefelopati, insomnia, tremor

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

Hepatobilier hastalıklar

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Ürtiker ve diğer deri döküntüleri, kaşıntı, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)

Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

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

Klorfeniramin maleat**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anemi, hemolitik anemi, methemoglobinemi, trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, agranülositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Depresyon, kabuslar

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş dönmesi, iritabilite, konsantre olamama

Bilinmiyor: Baş ağrısı, sedasyon, çocuklarda paradoksikal eksitasyon, yaşlılarda konfüzyonal psikoz

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, palpıtasyon, aritmi, hipotansiyon

Solunum sistemi hastalıkları

Seyrek: Bronşial sekresyonda kalınlaşma

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, diyare

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu

Hepato-biliyer hastalıkları

Seyrek: Sarılık dahil hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Ürtiker, eksfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar, fotosensitivite, deri reaksiyonları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas seğirmesi ve inkoordinasyonu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Halsizlik, göğüs sıkışması

Dekstrometorfan hidrobromür**Psikiyatrik hastalıkları**

Seyrek: Sinirlilik, uykusuzluk, anksiyete, halüsinasyonlar (özellikle çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Uyuşukluk, sersemlik

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, mide ağrısı, kabızlık, diyare

Psödoefedrin hidroklorür**Endokrin hastalıkları**

Bilinmiyor: Hepatik enzim artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Yorgunluk, telaş hali, ajitasyon (huzursuzluk)

Seyrek: Halüsinasyon (özellikle çocuklarda) paranoid delüsyon, huzursuzluk, eksitabilite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, baş dönmesi, baş ağrısı, huzursuzluk, uykusuzluk, midriyazis, kas zayıflığı ve tremorları

Bilinmiyor: İritabilite, anksiyete, baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, hipertansiyon, diğer kardiyak disritmiler, prekardiyal ağrı, palpitasyonlar, ventrikül aritmi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Kan basıncı artışı*

*Sistolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, mide sorunları, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: iritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri, hipersensitivite reaksiyonları, diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon, alerjik dermatit*

* Psödoefedrin kullanımı ardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çeşitli alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Dizüri, erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme bu durumu hazırlayıcı faktör olabilir.)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Parasetamol

Parasetamolü 10 g'dan fazla alan yetişkinlerde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarı ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. 14C-aminopirinden sonra 14CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarı ömür, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasında daha iyi ilişki kurar parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesi ile birlikte renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptomlar: Sedasyon ve ataksi doz aşımında en sık gelişen semptomlardır. Bulantı, göz kararması, kusma, taşikardi diğer semptomlardır.

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

Tedavi: Akut doz aşımında parasetamol, hepatotoksik etki gösterebilir, karaciğer nekrozuna bile neden olabilir. Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjuge edilmişse metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle hepatotoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda, veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetil sistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirebilir.

Psödoefedrin

Semptomlar: Psödoefedrin doz aşımında eksitasyon, huzursuzluk, halüsinasyon, hipertansiyon ve aritmi gibi merkezi sinir sistemin ve kardiyovasküler sistem semptomları ortaya çıkabilir. Şiddetli olgularda psikoz, konvülsiyon, koma ve hipertansif kriz gelişebilir. Potasyumun hücre dışından hücre içine kayması nedeniyle serum potasyum düzeyi düşebilir.

Tedavi: solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. Beta blokörler kardiyovasküler komplikasyonları ve hipokalemiyi düzeltebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için diürezi veya diyaliz yapılabilir.

Klorfeniramin maleat

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

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

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

Dekstrometorfan

Semptomlar: Dekstrometorfan doz aşımı yan etkiler bölümünde liste halinde sunulana benzer etkilere neden olabilir. Çok fazla aşırı dozu takiben ek semptom olarak eksitasyon, zihinsel karışıklık, yorgunluk, sinirlilik ve huzursuzluk, sersemlik, ataksi, distoni, halusinyasyonlar, psikoz ve solunum baskılanması görülebilir.

Tedavi: Özel bir dekstrometorfan antagonisti olarak nalokson çocuklarda başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer soğuk algınlığı preparatları

ATC kodu: R05X

Klorfeniramin maleat, H1-reseptörleri üzerinde etkili bir antihistaminiktir; solunum yolu hastalıklarında sık görülen allerjik semptomları giderir. Kılcal damarlardaki geçirgenliği azaltarak burun akıntısı, aksırma, gözde sulanma ve kaşıntı gibi belirtileri giderir.

Dekstrometorfan hidrobromür, opioid olmayan, öksürüğü santral sinir sistemindeki etkisiyle baskı altına alan (antitussif) ilaçlardandır. Etki mekanizmasını medulla oblongatada bulunan üzerindeki öksürük merkezi üzerinde gösterir ve etkisi öksürük refleksinin, santral sinir sistemi reseptörlerinin duyarlılık eşiğini artırarak inhibisyonu şeklindedir. 10-20 mg'lık tek bir oral dekstrometorfan dozu 1 saat içinde antitussif etkisini gösterir ve etkisi en az 4 saat sürer.

Psödoefedrin doğrudan veya dolaylı sempatomimetik aktiviteye sahiptir. Etkili bir üst solunum yolu dekonjestanıdır. Psödoefedrin hidroklorür, vazokonstriktördür. Solunum yolları mukozasındaki alfa-adrenerjik reseptörleri etkileyerek damarları daraltır. Bu vazokonstriksiyon, şişmiş durumdaki burun mukozasını büzer, dokudaki hiperemiyi, ödemi ve nazal konjesyonu azaltır; burundaki hava yollarının açık kalmasını sağlar. Psödoefedrin, sistolik kan basıncının yükseltilmesinde ve taşikardi yaratılmasında efedrinde daha az etkilidir. Ayrıca merkezi sinir sisteminin uyarılmasında da etkisi daha düşüktür. Psödoefedrin 4 saat süren dekonjestan etkisine 30 dk içinde ulaşır.

60 mg psödoefedrinin, soğuk algınlığı ve rinitli hastalarda ve normal kişilerde ve allerjik rinitli hastalarda histamin uygulamasından sonra nazal hava akımı ile ölçüldüğü şekilde, etkili bir nazal konjestan olduğu gösterilmiştir.

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 anti-enflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; enflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksitler içermesi ve bu hücrel peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Psödoefedrin

Emilim: Psödoefedrin oral uygulama sonrasında herhangi bir presistemik metabolizma olmadan, gastrointestinal kanaldan hızlıca ve tamamen emilir. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, 60 mg psödoefedrinin verilmesinden yaklaşık 1,5 saat sonra (T_{maks}) yaklaşık 180 ng/ml'lik bir doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) yaratmıştır.

Dağılım: Psödoefedrinin görünen dağılım hacmi ($V_{d/F}$) yaklaşık 2,8 l/kg'dır.

Biyotransformasyon: Psödoefedrin plazma yarılanma ömrü ($T_{1/2}$) yaklaşık 5,5 saattir. Erkeklerde psödoefedrin çok az metabolize olur, yaklaşık %90'ı değişmeden idrarla atılır. Yaklaşık %1'i karaciğerde metabolize olur. N-demetilasyon ile norpsödoefedrine dönüşür. Psödoefedrinin burundaki konjesyonu azaltan etkisi, uygulamadan 15-30 dakika sonra başlar.

Eliminasyon: Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır. Dozun %55-90'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klerensi (Cl/F) 7,5 ml/dk/kg'dır. Sabit eliminasyon hızı yaklaşık 0.13 lsa^{-1} 'dir. İdrar asitlendiğinde psödoefedrinin idrar ile dışarı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'si arttıkça, idrar ile dışarı atılma hızı azalır.

Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

Zayıf bir temelde, böbrekten atılım düzeyi idrarın pH'sine bağlıdır. Düşük idrar pH'sine, tübüler geri emilim minimaldir ve idrar akış hızı ilacın klerensini etkilemez.

Yüksek pH'de (>7.0), psödoefedrin yaygın şekilde renal tubülde geri emilir ve renal klerens idrar akış hızına bağlıdır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği artmış plazma düzeylerine yol açar.

Psödoefedrin ile böbrek yetmezliğinde yapılmış spesifik çalışma yoktur. Ancak çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaran psödoefedrin C_{maks} değeri 1,5 katı artmıştır. T_{maks} değeri böbrek hastalarında değişmemiştir. Yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere nazaran hafif ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla 3-12 katı artmıştır.

Karaciğer yetmezliği

Hepatik yetmezliği olan hastalarda psödoefedrin ile yapılmış hiçbir spesifik çalışma yoktur.

Yaşlı hastalarda

Yaşlı hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben psödoefedrin için görülen $T_{1/2}$ sağlıklı gönüllülerdekinin 1,4 katı olmuştur. Görünen Cl/F sağlıklı gönüllülerdekinin 0.8 katı olmuştur ve $V_{d/F}$ değişmemiştir. Psödoefedrin ile yaşlılarda yapılmış spesifik bir çalışma yoktur.

Klorfeniramin maleat

Emilim: Klorfeniramin, mide-barsak kanalından nispeten yavaş emilir. Oral uygulama sonrası en yüksek plazma konsantrasyonlarına 2.5-6 saat içinde erişilir. Biyoyararlanımı %25-50 oranındadır.

Dağılım: Dolaşımda bulunan klorfeniraminin %70'i proteinlere bağlı haldedir. Klorfeniramin vücutta,

santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, geniş oranda dağılır.

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

Eliminasyon: Klorfeniraminin farmakokinetiğinde belirgin bireysel farklılıklar bulunmaktadır; yarı ömrü 2-43 saat arasında bildirilmiştir. Klorfenamin maleat vücutta, yüksek oranda biyotransformasyon geçirir ve değişmeyen ilaç ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Veri mevcut değildir.

Dekstrometorfan hidrobromür

Emilim: Dekstrometorfan metabolizmasındaki bireysel farklılıklar nedeniyle, farmakokinetik değerleri oldukça değişkendir. 20 mg dekstrometorfan dozunun alınmasını takiben sağlıklı gönüllülerde, uygulamadan 2,5 saat sonra C_{maks} litrede <1 mikrogramdan 8 mikrograma değişkenlik göstermiştir.

Dağılım: Karaciğerdeki büyük ölçüde presistemik metabolizması nedeniyle, oral verilen dekstrometorfanın dağılımının ayrıntılı bir analizi yoktur.

Biyotransformasyon: Dekstrometorfan oral alımı takiben karaciğerde hızlı ve geniş ölçüde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. İnsan gönüllülerde genetik olarak kontrol edilen o-demetilasyon dekstrometorfan farmakokinetiğinin başlıca determinantıdır. Bu oksidasyon sürecinin farklı fenotipleri vardır ve bu denekler arasında oldukça değişken bir farmakokinetiğe yol açar. Dekstrometorfan başlıca metabolit olup antitussif etkisi de vardır.

Eliminasyon: Metabolize olmayan dekstrometorfan, üç demetillenmiş morfinan metabolitiyle beraber: dekstrometorfan (3-hidroksi-N-metilmorfinan olarak da bilinir.), 3-hidroksimorfinan ve 3-metoksimorfinan idrardaki konjugasyon ürünleri olarak bilinir. Değişmemiş ilaç ve antitussif özelliğe sahip metabolitler idrarla vücuttan atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Veri mevcut değildir.

Parasetamol

Emilim: Parasetamol, mide-barsak kanalından hızla ve tam olarak pasif difüzyon ile emilir; plazmadaki en yüksek konsantrasyonları formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında elde edilir. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımında tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımının uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanım 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yaklaşık %90'a yükselir.

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

Çocuklardaki dağılım kinetiği ($V_{d/F}$) erişkinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon: Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine

kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Eliminasyon: Eliminasyon yarı-ömrü, terapötik dozlarda 1–3 saat kadardır. Dozun %90-100'ü, 24 saat içerisinde glukuronid (%60), sülfat (%35) veya sistein (%3) konjügasyon ürünleri olarak böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klerensi yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır. Parasetamolün renal klerensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, 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.

FRHastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

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 aralığını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği

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 hepatotoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutasyon konjügasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün 4 g/gün 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.

Yaşlı hastalarda

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

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

farklılıklar yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

TYLOL COLD şurup ile yapılmış hayvan çalışmaları bulunmamaktadır.

Psödoefedrin

Bakteri ve memelilerde yapılan *in vivo* ve *in vitro* tahlillerde pödoefedrinin genotoksik olmadığı saptanmıştır.

Psödoefedrinin karsinojenik potansiyeli olup olmadığı hakkında yeterli bilgi yoktur.

Psödoefedrin, sıçanlarda 432 mg/kg/gün oral doza veya tavşanlarda 200 mg/kg/gün oral doza kadar teratojenik etki göstermemiştir.

Psödoefedrin irreversibl herhangi bir organ toksisitesine neden olmaz, teratojenik ve karsinojenik değildir. Yetişkinlerde akut doz aşımı belirgin taşikardi ve sistemik hipertansiyona yol açar. Çocuklarda ise akut doz aşımı ile hipertansiyon değil ama taşikardi bildirilmiştir.

Genel olarak bakıldığında psödoefedrin nazal dekonjestan olarak önerilen dozlarda kullanıldığında iyi tolere edilir ve güvenlidir. Ciddi doz aşımalarında bile irreversibl herhangi bir toksisite oluşturmaz.

Klorfeniramin maleat

Klorfeniramin uzun zamandır insanlar tarafından kullanılmaktadır ve farmakovijilans verileri çok iyi tolere edildiğini, teratojenik ya da karsinojenik olmadığını ve ciddi doz aşımalarında bile irreversibl herhangi bir toksisite oluşturmadığını göstermektedir.

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.

Parasetamol

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

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

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

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 artması nedeniyle dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur.

Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanamamıştır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Propilen glikol
Sodyum benzoat (E211)
Sodyum siklamat
Soydum sakkarin
Günbatımı sarısı (sunset yellow) (E110)
Gliserin
Sitrik asit monohidrat
Kayısı esansı
Deiyonize su y.m

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

Kutuda plastik pilver proof compound kapaklı renkli cam řiřede 100 ml ambalajlarda.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

184/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.08.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 10/07/2002

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ