KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENİCAL COLD® 500 mg/ 30 mg/20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Parasetamol……...500 mg
Psödoefedrin hidroklorür……...30 mg
Dekstrometorfan hidrobromür…...20 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz (inek sütü kaynaklı)……..120 mg
Sodyum nişasta glikolat……..40 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler, gri-sarı renkli, oval, silindirik, iki yüzü dışbükeydir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Ateş, ağrı ve öksürük, burun akıntısı ve tıkanıklığı ile seyreden soğuk algınlığı ve gribal enfeksiyonların semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;
12 yaş ve üzerindeki hastalarda, günde 3 kez 1 tablet kullanılmalıdır.
12 yaş altındaki çocukların kullanımına uygun değildir.
Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2.000 mg'ı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:
Yeterli miktarda (örn. bir bardak) su ile çiğnenmeden yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyonlarında ağır bozukluk olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer fonksiyonlarında ağır bozukluk olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
12 yaş ve altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
60 yaşın üzerindeki hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4)

4.3 Kontrendikasyonlar

BENİCAL COLD;

- İçeriğinde bulunan maddelerden herhangi birine, adrenerjik ilaçlara karşı aşırı hassasiyeti,
- Koroner arter hastalığı,
- Epilepsi,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH),
- Bronşiyal astım,
- Solunum yetmezliği ve solunum depresyonu,
- Pnömoni,
- Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh kategorisi >9) /akut hepatit,
- Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu,
- Şiddetli hipertansiyon ya da kontrol altına alınamamış hipertansiyon,
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği herhangi bir hastalık durumunda,
- Aynı anda monoamin-oksidaz (MAO) inhibitörü, sempatomimetik veya seratonerjik ilaçlarla (ör. bazı antidepresanlar; anorektikler veya son 2 hafta içinde monoamin-oksidaz inhibitörü ile) tedavi olan kişilerde kullanılmamalıdır. Bu ürün, serotonin geri alım inhibitörleri alan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5). MAOI'lerin eş zamanlı kullanımı kan basıncında artışa ve/veya hipertansif krize neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5).
- Herediter yapısal hiperbilirubinemisi (Morbus Moulengracht) olan kişilerde,
- Hipertiroidizmi olanlarda,
- Glokomu olanlarda,
- Şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/böbrek yetmezliği,
- Feokromositoması olanlarda,
- Mesane boynunda obstrüksiyon,
- Diabetes mellitus olanlarda,
- Altta yatan G6PD eksikliği olan ve hemolitik anemisi olanlarda,
- 12 yaş ve altındaki çocuklarda,

kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BENİCAL COLD, karaciğer hastalığı, alkolizm ve epilepside veya beyin hasarı bulunan hastalarda zararlı olabilir. Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur. Erişkinlerde günlük dozlarda kronik kullanımı da karaciğer hasarına neden olabilir.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi <10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Serotonin Sendromu
Dekstrometorfan, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin oksidaz metabolizmasına müdahale eden ajanlar (serotonin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler dahil) dahil) ve CYP2D6 inhibitörleri gibi serotonerjik ajanlarla birlikte alındığında potansiyel

olarak yaşamı tehdit edici bir etkiye sahiptir. Serotonin sendromu gelişimi dahil olmak üzere serotonerjik etkiler bildirilmiştir.

Serotonin sendromunda, mental durum değişiklikleri, otonomik instabilite, nöromüsküler anormallikler ve/veya gastrointestinal semptomlar mevcut olabilir.

Bir serotonin semptomundan şüphelenildiğinde BENICAL COLD tedavisi kesilmelidir.

Dekstrometorfanın alkol veya diğer MSS depresanları ile birlikte kullanılması, MSS üzerindeki etkileri artırabilir ve nispeten daha küçük dozlarda toksisiteye neden olabilir. Bu ürünü alırken hastalara alkollü içeceklerden kaçınmaları ve merkezi sinir sistemi depresanlarını almadan önce bir sağlık uzmanına danışmaları tavsiye edilmektedir.

Dekstrometorfan hepatik sitokrom P450 2D6 tarafından metabolize edilir. Bu enzimin aktivitesi genetik olarak belirlenir. Genel popülasyonun yaklaşık %10'u CYP2D6'nın zayıf metabolizörleridir. Zayıf metabolizörler ve eş zamanlı CYP2D6 inhibitörleri kullanan hastalar, dekstrometorfanın abartılı ve/veya uzun süreli etkilerini yaşayabilir. Bu nedenle, CYP2D6'yı yavaş metabolize eden veya CYP2D6 inhibitörleri kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Bu ürün, histamin salınımı nedeniyle atopik çocuklarda dikkatle kullanılmalıdır.

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, protrombin zamanı uzayabilir. Ancak, klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.

Hepatotoksiste riskinden ötürü, parasetamol tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli kullanılmamalıdır. Önerilenden daha uzun süre kullanılması durumunda, hepatik siroz gibi ciddi hepatik sonuçlara neden olabilir.

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

Hepatit rahatsızlığı olan veya viral hepatit gibi karaciğeri etkileyen enfeksiyon durumlarında, parasetamol kullanmadan önce doktora danışılmalıdır.

Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir.
Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdır.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulanması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.

Yüksek dozlarda paresetamolün uzun süreli kullanılması böbrek ve karaciğer hasarına neden olabilir.

Serebral ateroskleroz
İdiyopatik ortostatik hipotansiyon

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

Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini arttırabilir.
Metabolik asidoz belirtileri şunlardır:
- Derin, hızlı, ve zorlanarak nefes alıp vermek
- Mide bulantısı ve kusma
- İştahsızlık

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği ve sepsis gibi ciddi hastalığı olan hastalarda veya uzun süre terapötik dozda parasetamol veya parasetamol ve flukloksasilin kombinasyonu ile tedavi edilen malnütrisyonlu ya da glutatyon eksikliğinin diğer kaynaklarına (örn. kronik alkolizm) bağlı hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz (HAGMA) vakaları bildirilmiştir. Piroglutamik asidoza bağlı HAGMA şüphesi varsa, parasetamolün derhal kesilmesi ve yakın takip yapılması tavsiye edilir. İdrar 5-oksoprolin ölçümü, birden fazla risk faktörü olan hastalarda HAGMA'nın altında yatan nedenin piroglutamik asidoz olduğunu belirlemek için yararlı olabilir.

Glutatyon seviyesi azalmış, düzenli olarak alkol kullanan, anoreksik, düşük vücut kütle indeksi olan ya da beslenme yetersizliği olan kişilerde karaciğer fonksiyon bozukluğu/ hasarı tespit edilmiştir. Bu durumlar mevcutsa dikkatli kullanılmalıdır.

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.

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

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2.000 mg'ı aşmaması gerekir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

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 hemolitik anemi vakaları görülebilir.

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

60 yaş üzerindeki hastalarda, hipertansiyonu, kardiyovasküler hastalığı, iskemik kalp hastalığı, aritmisi veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Kullanılması durumunda 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır. Hipertiroizmi, diabetes mellitusu, glokomu veya prostat hiperplazisi olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiç bir presör etkisi olmamakla beraber, psödoefedrin hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.

Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.

Diğer opioidlerle kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

Uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. 5 günden uzun süre kullanılmamalıdır.

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) ve geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS)

Psödoefedrin içeren ilaçların kullanımıyla PRES ve RCVS vakaları bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.8). Risk, şiddetli veya kontrol altına alınamayan hipertansiyon veya şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/ böbrek yetmezliği bulunan hastalarda artmaktadır. (bkz. Bölüm 4.3).

Aşağıda belirtilen semptomların ortaya çıkması halinde psödoefedrin kullanımı bırakılmalı ve acilen tıbbi yardım alınmalıdır; ani şiddetli baş ağrısı veya gök gürültüsü tarzında baş ağrısı (kısa sürede başlayan ve çok kısa sürede en yüksek şiddete ulaşan baş ağrısı), mide bulantısı, kusma, konfüzyon, nöbet ve/veya görme bozuklukları. Bildirilen PRES ve RCVS vakalarının çoğu ilacın kullanımının bırakılması ve uygun tedavi uygulamasının ardından düzelmiştir.

Psödoefedrin ile iskemik kolit bildirimleri olmuştur. Şayet abdominal ağrı, rektal kanama ya da iskemik kolitin diğer semptomları gelişirse, psödoefedrin derhal durdurulmalı ve doktora başvurulmalıdır.

Ürünü şiddetli karaciğer yetmezliği veya orta ila şiddetli böbrek yetmezliği varlığında ve tıkayıcı vasküler hastalıkta kullanırken dikkatli olunmalıdır. Böbrek veya karaciğer fonksiyonlarında ağır bozukluk olan kişilerde kullanılmamalıdır. (bkz: Bölüm 4.3)

İskemik optik nöropati: Psödefedrin ile iskemik optik nöropati vakaları olduğu bildirilmiştir. Ani görme kaybı veya skotom gibi görme keskinliğinde azalma meydana gelirse BENICAL COLD kesilmelidir.

Akut veya kronik astım, kronik bronşit veya amfizem ile ortaya çıkan veya öksürüğe aşırı sekresyonların eşlik ettiği kalıcı veya kronik öksürüğü olan hastalarda bir doktor tarafından yönlendirilmedikçe bu ürün kullanılmamalıdır.

Astım kronik rinit ve kronik ürtikeri olan ve özellikle diğer antienflamatuar ilaçlarla aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Duyarlı kişilerde propifenazon ve parasetamol ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anaflaktik şok bildirilmiştir.

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, irreversibl karaciğer yetersizliğiyle birlikte analjeziklere bağlı nefropati gelişmesine neden olabilir. Hastalar bu ilacı kullanırken, parasetamol içeren daha başka ürünler kullanmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Çok nadir vakalarda ciddi deri reaksiyonları rapor edilmiştir. Cilt kızarıklığı, ürtiker, kabartı veya soyulma durumunda ilaç kullanımı bırakılmalı ve derhal tıbbi yardım alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

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 veya 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 ölümle sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Ayrıca, dekstrometorfanın bağımlılık potansiyeli vardır. Uzun süreli kullanımda, doz aşımıyla tolerans, psikolojik ve fiziksel bağımlılık gelişebilir.

Dekstrometorfan, önerilenden daha yüksek dozlarda veya önerilenden daha uzun süre kullanılmamalıdır. Tüm hastalar için bu ürünün uzun süreli kullanımı, terapötik dozlarda bile ilaç bağımlılığına (bağımlılığa) yol açabilir. Şu anda veya geçmişte kötüye madde kullanımı bozukluğu (kötüye alkol kullanımı dahil) veya ruh sağlığı bozukluğu (örn., majör depresyon) olan bireylerde bu riskler artar. Ergenlerde ve ayrıca yaşlılarda dekstrometorfan kötüye kullanımı vakaları bildirilmiştir. Ergenlerde ve genç erişkinlerde ve uyuşturucu veya psikoaktif madde kullanımı öyküsü olan hastalarda özellikle dikkat edilmesi önerilir.

Şiddetli cilt reaksiyonları: Psödoefedrin içeren ürünlerle akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) gibi şiddetli cilt reaksiyonları meydana gelebilir. Bu akut püstüler döküntü, tedavinin ilk 2 günü içinde ateşle ve yaygın ödemli eritem üzerinde ortaya çıkan ve esas olarak deri kıvrımları, gövde ve üst ekstremitelerde lokalize olan çok sayıda, küçük,

çoğunlukla foliküler olmayan püstüllerle ortaya çıkabilir. Hastalar dikkatle izlenmelidir. Ateş, eritem veya çok sayıda küçük püstül gibi belirti ve semptomlar gözlenirse, bu ilacın uygulanması kesilmeli ve gerekirse uygun önlemler alınmalıdır.

Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya *Torsades de Pointes* hastalığı bulunanlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Hasta doktor tarafından başka şekilde belirtilmedikçe ağrı kesicilerin düzenli olarak uzun süreli kullanılmaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.
Yetersiz beslenme ya da uzun süreli açlık durumunda 4 g'lık günlük dozun aşılması hastaların hepatotoksisite eğilimini artırabilir.

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.

Perhiz durumunda kullanılmamalıdır.
Solunum güçlüğü durumlarında kullanılmamalıdır.

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 palpitasyon gelişen duyarlı hastalarda, tedavi durdurulmalıdır.

Hematopoietik disfonksiyon durumunda dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması gibi önlemler alınmalıdır.

Parasetamol içeren diğer ilaçların BENİCAL COLD ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Parasetamol içeren başka ilaçlarla birlikte kullanımı doz aşımına neden olabilir. Parasetamol doz aşımı sonuçları karaciğer nakli ya da ölüme kadar varabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Parasetamol içeren ve ağrı kesici, ateş düşürücü, grip ve nezle semptomlarını giderici ya da uykuya yardımcı ilaçlar ile birlikte kullanılması önerilmez.

Parasetamol, psödoefedrin hidroklorür ve dekstrometorfan hidrobromür içeren diğer ilaçların BENİCAL COLD Film Kaplı Tablet ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani aslında "sodyum içermez".

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 ve domperidon gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir. Kolestiramin kullanımı ile parasetamol absorpsiyonu düşer. Bu nedenle maksimum analjezik etki için 1 saat içerisinde iki ilaç aynı anda kullanılmamalıdır.

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 eş zamanlı 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 toksiste 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 ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol almadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.

Varfarin ve diğer kumarinlerin antikoagülan etkisi uzun süreli parasetamol kullanımında artarak kanama riskine yol açabilir; kısa süreli kullanımda belirgin etki beklenmez. Bundan dolayı, oral antikoagulan 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 azidotimin (AZT-zidovudin) eş zamanlı kullanılması nötropeni eğilimini arttırır. 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 açar.

St. John's Wort (Hypericum perforatum- sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.
Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

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.

Parasetamol, flukloksasilin ile eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır, çünkü eş

zamanlı kullanımın, özellikle risk faktörleri olan hastalarda, piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Psödoefedrin:
MAOI'ler ve/veya RIMA'lar: Psödoefedrin, vazokonstriktör özelliklerini a-adrenerjik reseptörleri uyararak ve noradrenalini nöronal depolama alanlarından uzaklaştırarak gösterir. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) sempatomimetik aminlerin metabolizmasını engellediğinden ve adrenerjik sinir uçlarında salınabilir noradrenalin deposunu arttırdığından, MAOI'ler psödoefedrinin baskı etkisini güçlendirebilir. BENİCAL COLD hipertansif kriz riskinin artması nedeniyle monoamin oksidaz inhibitörleri alan hastalarda veya tedaviyi bıraktıktan sonraki 14 gün içinde, sempatomimetik ilaçlar ve bazı seratonerjik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Trisiklik antidepresanlar (antikolinerjik ilaçların etkilerini arttırır), iştah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı BENİCAL COLD, bretilyum, betanidin, guanetidin, debrizokin, metildopa, alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir (bkz. Bölüm 4.4). Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergo alkoloitleri (ergotamin ve metisergit) ise ergotizm riskine sebep olabilir.

Anestezik ajanlar: Kloroform, siklopropan, halotan, enfluran veya izofluran gibi halojenli anestezik ajanlarla eş zamanlı kullanım, ventriküler aritmileri tetikleyebilir veya kötüleştirebilir.

Oksitosin: Hipertansiyon riski.

Moklobemid: Hipertansif kriz riski.

Dekstrometorfan

İlaç-İlaç Etkileşimleri

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri:
MAO inhibitörleriyle eş zamanlı kullanım; mide bulantısı, koma, hipotansiyon, bacaklarda titreme, kas spazmları ve hiperpireksiyi içeren semptomlarla seyreden serotonin sendromu riskindeki artıştan dolayı kontrendikedir ve kalp krizi veya ölüme neden olabilir.
(İlaç örnekleri: Klorjilin, iproniazid, izokarboksazid, linezolid, moklobemid, nialamid, parjilin, fenelzin, prokarbazin, rasajilin, selejilin, toloksaton, tranilsipromin).

MAO inhibitörleri ile tedavi gören kişilerde BENİCAL COLD kullanımı için ilaç kesildikten sonra 14 gün geçmesi gerekir.

Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI):
SSRI'lerle eş zamanlı kullanım; mide bulantısı, koma, hipotansiyon, bacaklarda titreme, kas spazmları ve hiperpireksiyi içeren semptomlarla seyreden serotonin sendromu riskindeki artıştan dolayı kontrendikedir ve kalp krizi veya ölüme neden olabilir (ilaç örnekleri: Paroksetin, fluoksetin, sertralin, sibutramin).

Bu durum, özellikle bazı antidepresanlar (bazı serotonin geri alım inhibitorleri, MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar) ve H2-reseptör antagonistleri (simetidin ve ranitidin) için geçerlidir.

Greyfurt suyu veya diger CYP3A4 inhibitorlerinin birlikte alınması, dekstrometorfanın biyoyararlanımını emilimini ve atılımını arttırabilir. Bireysel metabolik fenotip varyasyonları, etkilerinin derecesini etkiler. Alkol dekstrometorfanın istenmeyen etkilerini artırabilir.

CYP2D6 inhibitörleri:
Dekstrometorfan, CYP2D6 tarafından metabolize edilir ve kapsamlı bir ilk geçiş metabolizmasına sahiptir. Güçlü CYP2D6 enzim inhibitörlerinin birlikte kullanımı, vücuttaki dekstrometorfan konsantrasyonlarını normalden çok daha yüksek seviyelere çıkarabilir. Bu, hastanın dekstrometorfanın toksik etkileri (ajitasyon, konfüzyon, tremor, uykusuzluk, ishal ve solunum depresyonu) ve serotonin sendromu gelişimi riskini artırır. Güçlü CYP2D6 enzim inhibitörleri arasında fluoksetin ve paroksetin, kinidin ve terbinafin gibi SSRI'lar bulunur. Kinidin ile eşzamanlı kullanımda dekstrometorfanın plazma konsantrasyonları 20 kata kadar yükselmiştir, bu da maddenin MSS yan etkilerini arttırmıştır. Amiodaron, flekainid ve propafenon, sertralin, bupropion, metadon, sinakalset, haloperidol, perfenazin ve tioridazin de dekstrometorfan metabolizması üzerinde benzer etkilere sahiptir. CYP2D6 inhibitörleri ve dekstrometorfanın birlikte kullanılması gerekiyorsa, hasta izlenmeli ve dekstrometorfan dozunun azaltılması gerekebilir. Dekstrometorfan ve CYP2D6'yı inhibe ettiği bilinen ilaçların birlikte uygulanması, yüksek dekstrometorfan konsantrasyonlarına neden olabilir. (inhibitör olduğu bilinen ilaç örnekleri: kinidin, paroksitin, haloperidol, paroksetin, fluoksetin)

Mukolitik ajan:
Asetilsistein veya guaifenesin gibi mukolitik ajanlarla eş zamanlı uygulama salgı azalmasına neden olabilir.

SSS depresanları (ör. hipnotikler, sedatifler, sakinleştiriciler, anti-anksiyete ajanları):
Dekstrometorfanla birlikte kullanıldığında bu ajanların etkileri artabilir. Siklopropan, halojen ya da benzeri halojenli analjezik maddelerde ameliyata girecek hastalarda kullanımdan kaçınmalıdır. Dekstrometorfan, alkol, antihistaminikler, psikotropikler ve diğer MSS depresan ilaçlarla birlikte uygulandığında ilave MSS depresan etkileri gösterebilir.

Dekstrometorfan, penisilin, tetrasiklin, salisilat ve yüksek oranda sodyum ve potasyum iyodür ile geçimsizdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonun kullanımına dair bir veri mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
İlaç kullanıldığı sürece gebelikten korunmak için gerekli önlemler alınmalıdır.

Gebelik dönemi
BENİCAL COLD, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve / veya embriyonal / fetal gelişim ve / veya doğum ve / veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Şimdiye kadar dekstrometorfanda iyi bilinen herhangi bir teratojenik etki tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, diğer dekstrometorfan türü maddelerin fetusun beyin gelişimini etkilediği bilinmektedir. Dekstrometorfanın doğumdan önce uygulanmasıyla, yenidoğanda solunum baskılayıcı etkisi göz ardı edilemez.

İlaç, ancak sağlayacağı yararın fetüs üzerindeki olası riskten daha ön planda olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Parasetamol ve psödoefedrin anne sütüne geçer. Parasetamolün anne sütündeki konsantrasyonu, annenin plazmasındaki anlık konsantrasyonuna benzerdir. Ancak, emen çocuk için sakıncaları bilinememektedir. Dekstrometorfan ve metaboliti olan dekstorfan anne sütüne çok az miktarda geçer. Ancak, emzirme döneminde BENİCAL COLD kullanılması önerilmez.

Üreme yeteneği/ Fertilite
Siklooksijenaz/prostoglandin sentezini inhibe eden ilaçların, ovülasyon üzerine etki ederek kadın fertilitesine zarar verdiği üzerine limitli kanıt vardır. Bu durum tedavinin sonlandırılması ile düzelir. Parasetamol prostoglandin sentezini inhibe ettiğinden, fertiliteyi inhibe etmesi olasıdır ancak bu durum ortaya konmamıştır.

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 antienflamatuvar ilaçların fertilite üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Reaksiyon yeteneğini etkileyebileceği için uzun süreli parasetamol kullanımı halinde veya ilacın alkol ile birlikte kullanılması halinde araç-makine kullanımı ve/veya dikkat gerektiren işlerin yapılması sakıncalı olabilir. Bu konuda hasta uyarılmalıdır.

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

Bu ilaç bilişsel işlevi bozabilir ve hastanın güvenli bir şekilde araç kullanma yeteneğini etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Listelenen istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Spontan olarak rapor edilen vaka hacmi, gerçek sıklık bilgisini doğru bir şekilde temsil etmemektedir.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 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 ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri

Bu yan etkiler parasetamol ile neden sonuç ilişkisi içinde değildir.

Çok seyrek: Agranulositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyon veya anafilaktik şok

Çok seyrek: Lyell sendromu

Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immun trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz

Parasetamol kullanan risk faktörleri olan hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bu hastalarda düşük glutatyon düzeyinin bir sonucu olarak piroglutamik asidoz meydana gelebilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi

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

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Bronkospazm ve analjezik astım sendromu da dahil astım

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon
Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama
Seyrek: İshal

Hepatobilier hastalıklar
Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk
Çok seyrek: Hepatik disfonksiyon
Bilinmiyor: Karaciğer bozukluğu, hepatit, doza bağlı karaciğer yetmezliği, karaciğer nekrozu (ölümle sonuçlanan).

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)
Çok seyrek: Ciddi deri reaksiyonları
Bilinmiyor: Kızarıklık

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir. Uzun süreli uygulamada papiler nekroz bildirilmiştir.
Bilinmiyor: Özellikle doz aşımı durumunda böbrek hasarı

Dekstrometorfan
Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: İlgili laboratuvar ve klinik belirtilerle aşırı hassasiyet ve anafilaktik reaksiyon astım sendromu, potansiyel olarak cildi, solunum yollarını, gastrointestinal kanalı ve kardiyovasküler sistemi etkileyen ve döküntü, ürtiker, ödem, prurit ve kardiyo-respiratuvar distres dahil hafif ila orta düzey reaksiyonları içerir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar
Seyrek: Uykusuzluk, anksiyete, sinirlilik, halüsinasyonlar (özellikle çocuklarda)
Bilinmiyor: Ajitasyon, ilaç bağımlılığı. Önerildiği gibi kullanıldığında görsel halüsinasyon ve konfüzyon meydana gelebilir. Aşırı doz kullanımda çok daha belirgin advers etkiler görülür.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Sersemlik, uyuşukluk
Bilinmiyor: Baş dönmesi, uyku hali, psikomotor hiperaktivitesi, nöbet

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar
Bilinmiyor: Hipertansiyon, aritmi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Bronkokonstrüksiyon, Dispne
Bilinmiyor: Solunum depresyonu

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı, kusma, mide ağrısı, kabızlık, diyare
Bilinmiyor: Kusma, abdominal rahatsızlık

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Burunda kuruluk, döküntü, ürtiker, prurit, eritem, alerjik dermatit, anjiyoödem.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: İdrar yapmada zorluk (daha çok prostat hipertrofisinde)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor: İlaç yoksunluk sendromu

Psödoefedrin
Klinik çalışma verilerinden elde edilen psödoefedrinin güvenliliği, allerjik rinitli hastalarda burun tıkanıklığının tedavisi veya soğuk algınlığı veya doğal bir soğuk algınlığından sonra sinüs semptomlarının/enfeksiyonunun önlenmesi için 6 randomize, plasebo kontrollü tek doz klinik çalışma ve 6 randomize, plasebo kontrollü çoklu doz klinik çalışmadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Tablo 1, klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers olayları içerir. Klinik deneylere dahil edilen advers olaylar, birden fazla olayın rapor edildiği ve insidansın plasebodan daha yüksek olduğu ve hastaların %1'inde veya daha fazlasında meydana gelen olaylardır.

Endokrin hastalıkları
Bilinmiyor: Tiroid bezinin aktivitesinde hafif bir artış, hepatik enzim artışı

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk
Yaygın olmayan: Yorgunluk, telaş hali, ajitasyon
Seyrek: Halüsinasyon (özellikle çocuklarda) paranoid delüzyon, huzursuzluk, eksitabilite
Bilinmiyor: Öfori

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sersemlik, uyku bozuklukları, baş dönmesi, baş ağrısı, huzursuzluk, uykusuzluk, midriyasis, kas zayıflığı ve tremorlar
Bilinmiyor: İrritabilite, anksiyete, serebrovasküler olay, parestezi, Posterior Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu (PRES) (bkz. Bölüm 4.4), Geri Dönüşümlü Serebral Vazokonstriksiyon Sendromu (RCVS) (bkz. Bölüm 4.4).

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: İskemik optik nöropati

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Taşikardi, hipertansiyon, diğer kardiyak disritmiler, prekardiyal ağrı, palpitasyonlar, ventriküler aritmi
Bilinmiyor: Miyokard enfarktüsü / Miyokard iskemisi

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: Ağız kuruluğu, mide sorunları, bulantı
Bilinmiyor: Kusma, İskemik kolit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: İritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri, hipersensitivite reaksiyonları, diğer sempatomimetiklerle çapraz reaksiyon, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), alerjik dermatit**

*Pazarlama sonrası deneyimlerde; psödeefedrin içeren ürünler in kullanımı ile; ciddi bir cilt reaksiyonu olan akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) izole vakalarda raporlanmıştır.

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Dizüri, erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme bu durumu hazırlayıcı bir 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:
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 seyrektir. 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:
Parasetamol doz aşımı sonuçları karaciğer nakli ya da ölüme kadar varabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Hepatik disfonksiyon ve karaciğer toksisitesi ile birlikte çoğu zaman akut pankreatit de gözlenmiştir. 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 alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:
Erken dönemde belirgin semptom olmamasına karşın hasta hemen hastaneye gönderilmelidir. Semptomlar bulantı ve kusma ile sınırlı olabilir ve doz aşımı şiddetini ya da organ hasarı riskini yansıtmayabilir. Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorbsiyonu 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 aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

Psödoefedrin:
Semptomlar: Psödoefedrinin doz aşımında eksitasyon, huzursuzluk, halüsinasyon, hipertansiyon ve aritmi gibi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem semptomları

ortaya çıkabilir. Şiddetli olgularda psikoz, konvülziyon, koma ve hipertansif kriz gelişebilir. Potasyumun hücre dışından hücre içine kayması nedeniyle serum potasyum düzeyi düşebilir (hipokalemi MSS stimülasyonu). Hiperglisemi, uykusuzluk; sinirlilik, kaygı, ajitasyon, coşkulu ruh hali; konfüzyon, deliryum, nöbetler, tremor, intraserebral kanama dahil intrakraniyal kanama, çocuklarda uyuşukluk, midriyazis, çarpıntı, taşikardi, refleks bradikardi, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, ritim bozuklukları, miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, kusma, iskemik bağırsak enfarktüsü, akut böbrek yetmezliği, idrara çıkmada güçlük.

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 asit diürezi veya diyaliz yapılabilir.

Dekstrometorfan:
Semptomlar: Dekstrometorfan doz aşımı yan etkiler bölümünde liste halinde sunulana benzer etkilere neden olabilir. Çok fazla aşırı dozu takiben ek semptom olarak bulantı, kusma, aşırı uyarılabilirlik, konfüzyon, kasılmalar, yorgunluk, sinirlilik ve huzursuzluk, sersemlik, somnolans, nistagmus, kardiyotoksisite (çarpıntı, QTc uzaması dahil anormal EKG bulguları), ataksi, distoni, görsel halusinasyonlar, toksik psikoz koması, konvülsiyon ve solunum baskılanması, psikomotor hiperaktivitesi, nöbetler ve ilaç yoksunluğu sendromugörülebilir. Nadir durumlarda, dekstrometorfan doz aşımı komaya ve beyin hasarına neden olabilir. Çocuklarda ve ergenlerde izole aşırı doz vakaları ölümcül olmuştur.

Dekstrometorfan doz aşımı tedavisi: Özellikle solunum depresyonu varlığında nalokson ve benzodiazepinlerin kramplar için etkili panzehirler olduğu kanıtlanmıştır.

Son bir saat içinde aşırı doz dekstrometorfan almış asemptomatik hastalara aktif kömür verilebilir. Dekstrometorfan almış, uyku halinde ya da komada olan hastalarda, opioid doz aşımı tedavisi gibi olağan dozlarda nalokson düşünülebilir. Benzodiazepinler, nöbetler ve hipertermi için harici soğutma için kullanılabilir.

Kronik aşırı doz/kötüye kullanım belirtileri ve semptomları: Dekstrometorfan, yüksek dozlarda öforik bir etkiye sahiptir ve bu da kronik aşırı doz veya kötüye kullanıma yol açabilir. Ajitasyon, vertigo, solunum depresyonu, hipotansiyon, taşikardi, kas spazmları, ataksi gibi çeşitli yan etkiler ve halüsinasyonlar ve bilinç değişikliği gibi psikotik bozukluklar bildirilmiştir.

Yoksunluk semptomları:
Klinik çalışmalar dekstrometorfanın, kısa bir süre yüksek deneysel dozlarda kullanıldığında dahi fiziksel bağımlılık ya da tolerans artışına bağlı gelişen etki kaybı yaratmadığını veya yoksunluk semptomlarına neden olmadığını doğrulamaktadır. Ancak günlük, uzun süreli kullanımla tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişebilir. Dekstrometorfan için hafif yoksunluk semptomları belgelenmiştir ve bunlar arasında huzursuzluk, kas veya kemik ağrıları, insomnia, diyare, kusma ve soğuk basması yer almaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Parasetamol, psikoleptikler hariç kombinasyonlar
ATC Kodu: N02BE51

Parasetamol
Analjezik ve antipiretik etkilere sahiptir. Parasetamolün terapötik etkilerinin, siklooksijenaz enziminin inhibisyonunun bir sonucu olarak prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Parasetamolün periferik siklooksijenazdan daha etkili bir merkezi siklooksijenaz inhibitörü olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Parasetamol bir para-aminofenol türevidir. Analjezik ve antipiretik etkisinin yanı sıra zayıf antienflamatuvar etkisi vardır. Analjezik etkisini esas olarak SSS üzerinde prostaglandin sentezini inhibe ederek, ayrıca, periferik olarak ağrı impulslarının oluşumunu bloke ederek gösterir. Antipiretik etkisini ise, deride kan akışının artışı, terleme ve ısı kaybına neden olan periferik vazodilatasyon oluşturmak üzere hipotalamustaki termoregülasyon merkezi üzerindeki etkisi yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bu santral etki olasılıkla hipotalamustaki prostaglandin sentezinin inhibisyonu sonucu oluşur.

Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf anti-enflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; enflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücresel peroksitler içermesi ve bu hücresel peroksidlerin paraesetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

Psödoefedrin
Doğrudan veya dolaylı sempatomimetik aktivite gösteren bir üst solunum yolu dekonjestanıdır. Efedrinin stereoizomeridir, benzer etki göstermesine rağmen SSS üzerindeki etkileri ve vazopressör yan (istenmeyen) etkileri önemli ölçüde azdır. Solunum yolu mukozası üzerindeki alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon yoluyla dekonjestan etki gösterir. Bronkospazmların rahatlatılması, bronş mukozasının dekonjesyonunun sağlar, solunum yollarında oluşan hiperemi, ödem ve nazal konjesyonu azaltır. Ayrıca, sinus sekresyonunun drenajı artabilir ve östaki borusundaki tıkanıklığı giderebilir.

Psödoefedrin, sistolik kan basıncının yükseltilmesinde ve taşikardi yaratılmasında efedrinden önemli oranda daha az etkilidir ve merkezi sinir sisteminin uyarılmasında da etkisi daha düşüktür. Psödoefedrin, 4 saat süren dekonjestan etkisine 30 dakika içinde ulaşır.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Parasetamol

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

Dağılım:
Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0.95 L/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz. Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

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

Eliminasyon:
Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klerensi yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır.
Parasetamolün renal klerensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır.

Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:
Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri deposu tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler.

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Psödoefedrin

Emilim:
Oral uygulama sonrasında barsaktan emilimi hızlı ve tamdır.

Dağılım:
Hem kan-beyin hem de plasenta engellerinden geçmektedir. Psödoefedrinin görünen dağılım hacmi (Vd/F) yaklaşık 2,8 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:
Karaciğerde hemen hemen hiç biyotransformasyona uğramaz. Özellikle de monoaminooksidaz tarafından metabolizması söz konusu değildir. Bazı vakalarda %90'ı aşan oranlarda değişmeden idrarla atılır. Psödoefedrinin 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.

Eliminasyon:
Eliminasyon yarılanma ömrü 5,6-6,0'lık bir idrar pH'sında 5-8 saat olarak ölçülürken, pH 8,0'da 9-15 saat olarak bulunmuştur.

Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır; dozun % 55 ile % 90'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klerensi (Cl/F) 7,5 ml/dak/kg'dır. Sabit eliminasyon hızı yaklaşık 0,13 l/sa'dir. İdrar asitlendiğinde psödoefedrinin idrar ile dışarı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'ı arttıkça, idrar ile dışarı atılma hızı azalır. Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

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

Yüksek pH'da (>7,0), psödoefedrin yaygın şekilde renal tübülde geri emilir ve renal klerens idrar akış hızına bağlıdır.

Dekstrometorfan

Emilim:
Biyotransformasyonu çok hızlı gerçekleşir. Dekstrometorfan metabolizmasındaki bireysel farklılıklar nedeniyle, farmakokinetik değerleri oldukça değişkendir. Terapötik dozların oral kullanımı sonrasında metabolize olmamış ilacın plazma konsantrasyonu çok düşük seyrettiğinden (<0,01 mikrogram/ml), ilacın yarılanma-ömrü tam olarak ölçülemez. Levometorfana metabolizması söz konusu değildir. Ana metabolit olan dekstrometorfan, 15 dakika içinde kanda saptanabilir ve 1-2 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. 20 mg dekstrometorfan dozunun alınmasını takiben sağlıklı gönüllülerde, uygulamadan 2,5 saat sonra C_{maks} litrede <1 mikrogramdan 8 mikrograma değişkenlik göstermiştir.

Dağılım:
Dokulardaki dağılımı hızlıdır. Plasenta engelinden geçer.

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.Ana metabolitler, dekstrorfan ve dekstrorfanın glukuronat ve sülfat ester formlarıdır. Bunun dışında idrarda üç metoksimorfinan ve üç hidroksimorfinan saptanır.
Dekstrorfan başlıca metabolit olup antitussif etkisi de vardır.

Eliminasyon:
Yaklaşık 6,5 saatlik eliminasyon yarılanma ömrü sahip dekstrometorfan ve metabolitlerinin %85'inden fazlası idrarla atılır. Metabolize olmayan dekstrometorfan, üç demetillenmiş morfinan metabolitiyle beraber: dekstrorfan (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.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Parasetamol için 2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saat arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonuyla 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.

Böbrek yetmezliği artmış psödoefedrin 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 misli artmıştır. T maks değeri böbrek hastalarında değişmemiştir. Yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere nazaran hafif ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla 3-12 misli artmıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Parasetamol için 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 glutatyon konjugastonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalarında önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı

olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Hepatik yetmezliği olan hastalarda psödoefedrin ile yapılmış spesifik çalışma yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Parasetamol için genç ve yaşlı sağlıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünülmemektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttırdığı (yaklaşık % 84) ve parasetamol klerensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık % 47) düşündüren kanıtlar vardır.

Yaşlı hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin uygulanmasını takiben psödoefedrin için görülen $t_{1/2}$ sağlıklı gönüllülerdekinin 1,4 katı olmuştur. Görünen Cl/F sağlıklı gönüllülerdekinin 0,8 katı olmuştur ve Vd/F değişmemiştir. BENİCAL COLD tablet ile yaşlılarda yapılmış spesifik bir çalışma yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Çalışmalar 0-2 gün arasındaki yeni doğanlarda ve 3-10 yaş arasındaki çocuklarda parasetamol majör metabolitinin parasetomol 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

Psödoefedrin hidroklorür
Mutajenite: Bakteri ve memelilere yapılan *in vivo* ve *in vitro* tahlillerinde psödoefedrinin genotoksik olmadığı saptanmıştır.

Karsinojenite: Psödoefedrinin karsinojenik potansiyeli olup olmadığı hakkında yeterli bilgi yoktur.

Teratojenite: 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 aşımlarında bile irreversibl herhangi bir toksisite oluşturmaz.

Dekstrometorfan hidrobromür
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.

Hayvanlardan elde edilen bulguların insan tedavisine uygun olduğuna dair hiçbir klinik kanıt yoktur. Dozlama ve ilaç metabolizmasındaki farklılıklar hayvanlardan elde edilen verilerin insan verilerine ekstrapolasyonunu güçleştirmektedir.

Sıçanlarda oral LD_{50} değerinin 149 mg/kg olduğu belirtilmiştir. Sıçanlardaki akut oral toksisite semptomları ataksi, solunum zorluğu, postural değişiklikler, letarji ve lakrimasyonu içerir.

Hayvan çalışmalarında etkili öksürük baskılayıcı dozlarda ataksi, letarji veya somnolans gözlenmemiştir. Ayrıca, kobaylarda düşük veya orta aralıktaki dozlarda hiçbir solunum baskılanması görülmemiştir; çok yüksek intravenöz dozlarda tavşan, kedi ve köpeklerde solunum depresyonu meydana gelir. Düşük veya orta dozlarda (kedi) bronkospazm veya siliyer aktivite inhibisyonu görülmemiştir.

Dekstrometorfanın sıçanlarda gebelikten önce ve gebelik sırasında ve tavşanlarda gebelik sırasında 50 mg/kg/gün doza kadar oral uygulaması üreme veya fetüs gelişimi üzerinde hiçbir zararlı etkide bulunmamıştır.

Ayrıca, dekstrometorfanın etkin metaboliti dekstrorfanın iyi bir antitussif aktivite ve genel olarak ana bileşiğe kıyasla daha düşük bir toksisite profili sergilediği gösterilmiştir.

Parasetamol
Akut toksisite:
Parasetamol, kobaylar için oral uygulama sonrasında hafif toksiktir. Fare ve yeni doğmuş sıçanlarda önemli oranda daha yüksek toksisitenin nedeni, muhtemelen maddenin faredeki farklı metabolizması ve yeni doğan sıçanlarda hepatik enzim immatüritesidir. Daha yüksek dozajların köpek ve kedilere uygulanması kusmaya neden olarak bu türler için bir oral LD_{50} değerinin belirlenmesini imkânsızlaştırmıştır.

Kronik toksisite:
Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. Toksik dozajların uygulanmasını takiben test hayvanları kiloda daha yavaş bir gelişim, daha sık diürez, asidüri, dehidrasyon ve enfeksiyonlara yatkınlıkta artış göstermiştir. Otopsi sırasında abdominal organların pletorasında, bağırsak mukozasının irritasyonunda ve erkek hayvanlarda inhibe edilmiş spermatogenezle testiküler atrofide artış gözlenmiştir. Toksikolojik hedef organlar, 100 günlük çalışmada sıçan karaciğeri ve böbrekleridir. İnsanlar açısından, günlük dozla ilişkili olarak yaklaşık 7 ve tek dozla ilişkili 43 güvenlik faktörü, en fazla 10 günlük bir tedavi süresi için hayvan verilerinden hesaplanmıştır.

Mutajenik ve tümorojenik potansiyel:
Sıçanlarda hepatotoksik doz düzeylerinde, doğrudan DNA hasarı olarak değil hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak açıklanan potansiyel genotoksisite görülmüştür. Bu nedenle, bir eşik dozu varsayılabilir. 2 yıllık çalışmada, 6.000 ppm'ye kadar diyet alan erkek sıçanlarda parasetamolün karsinojenik aktivitesiyle ilgili herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Mononükleer hücre lösemisi insidansındaki artışa dayalı olarak dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite kanıtları görülmüştür. 2 yıllık çalışmada, 6.000 ppm'ye kadar alan farelerde parasetamolün karsinojenik aktivitesiyle ilgili herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Üreme toksisitesi:
İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış bulunmuştur. Parasetamol sıklıkla gebelik sırasında, gebeliğin seyrinde veya doğmamış bebekte herhangi bir negatif etki yaratmadan kullanılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Laktoz (inek)
- Mikrokristalin selüloz
- Sodyum nişasta glikolat
- Mısır nişastası
- Povidon K30
- Magnezyum stearat
- Hidroksipropil metilselüloz
- Etilselüloz dispersiyonu (katı madde)
- Talk
- Titanyum dioksit
- Demir oksit sarı
- Demir oksit siyah

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

BENİCAL COLD PVC/alüminyum blisterde, 20 adet film kaplı tablet.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San.Ltd.Şti.
Ümraniye / İstanbul
Tel: 0 216 528 36 00

8. RUHSAT NUMARASI

210/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2007
Ruhsat yenileme tarihi: 03.05.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ