

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARASİNUS 500 mg/30 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 500 mg parasetamol ve 30 mg psödoefedrin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, bir yüzü çentikli, kenarları düz, yuvarlak şekilli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PARASİNUS, soğuk algınlığı, nezle, sinüzit ve üst solunum yolları enfeksiyonları sırasında görülen burun tıkanıklığı, baş ağrısı, ateş vb. belirtilerin giderilmesinde semptomatik amaçla kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 16 yaşın üzerindeki çocuklar:

Oral olarak 4-6 saat ara ile 2 tablet, günde 4 defaya kadar önerilir. Günlük maksimum doz 8 tablettir (240 mg psödoefedrin hidroklorür, 4 g parasetamol).

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

12 yaşından 15 yaşına kadar olan çocuklar

Oral olarak 4-6 saat ara ile 1 tablet, günde 4 defaya kadar önerilir. Günlük maksimum doz 4 tablettir (120 mg psödoefedrin hidroklorür, 2 g parasetamol).

Uygulama şekli:

Oral olarak uygulanır. Bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda PARASİNUS kontrendikedir. (bkz.Bölüm 4.3)

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta şiddette böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PARASİNUS 12 yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda yapılmış spesifik bir çalışma yoktur. Deneyimlere göre normal yetişkin dozu uygundur. Yaşlılarda parasetamolün absorpsiyon hızı ve miktarı normaldir ancak parasetamol klirensi gençlerden daha düşüktür ve plazma yarılanma ömrü daha uzundur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda PARASİNUS kullanımı kontrendikedir:

- İlacın içerdiği etkin maddelerden birine, ilacın diğer bileşenlerine veya diğer adrenerjik ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklar ya da koroner arter hastalığı olanlarda
- Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (PARASİNUS kullanımından önceki 14 gün içinde MAOI / RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda,
- Hipertansiyon ve periferik vasküler hastalık dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalığı olanlarda,
- Diabetes mellitusu olanlarda,
- Feokromositoma olanlarda,

- Hipertiroidizmi olanlarda,
- Kapalı açılı glokom veya yüksek göz içi basıncı olanlarda,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda,
- Diğer semptomimetik dekonjestanların birlikte alındığı durumlarda,
- Beta-blokerlerin alındığı durumlarda,
- 12 yaş altı çocuklarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Parasetamol:

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı ya da böbrek yetmezliği bulunan hastalarda parasetamole bağlı karaciğer hasarı riski arttığı için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 10 mL/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Bir yıl boyunca günlük terapötik parasetamol dozları alan bir hastada hepatik nekroz ve daha kısa süreli olarak aşırı doz kullanan bir hastada karaciğer hasarı bildirilmiştir. 12 – 48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir ve protrombin zamanı uzayabilir. Ancak klinik semptomlar dozun alınmasından 1 – 6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, 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.

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.

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

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

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

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

Parasetamol içeren diğer ilaçların PARASİNUS ile eşzamanlı 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.

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.

Orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle kardiyovasküler hastalıkla birlikte olduğu durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği, ciddi deri reaksiyonları oluştuğunda ürünün kullanımı kesilmelidir.

PARASİNUS, 60 yaş üzerindeki hastalarda, prostat hipertrofisi (hiperplazisi) olan hastalarda uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Psödoefedrin ile iskemik kolit raporları alınmıştır. Ani karın ağrısı, rektal kanama veya diğer iskemik kolit semptomları gelişirse psödoefedrin derhal bırakılmalı ve doktora başvurulmalıdır.

Diğer antihipertansif ilaçları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Alkolün etkilerini artırabilir bu nedenle eşzamanlı alkol tüketiminden kaçınılmalıdır.

Öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları dahil diğer antihistaminiklerle birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Çocuklar ve yaşlılarda nörolojik antikolinerjik etkiler ve paradoksikal eksitasyon görülme olasılığı daha yüksektir.

Sersemlik yapabilir (*bkz.* Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri). Bu konuda objektif veriler bulunmamasına rağmen, PARASİNUS kullananların aynı zamanda alkol veya merkezi sinir sistemi üzerine etkili başka sedatifler kullanmaktan kaçınmaları gerekir.

Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Psödoefedrinin normal tansiyona sahip hastalarda tansiyon arttırıcı bir etkisi olmamakla birlikte, trisiklik antidepresanlar ilaçları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda tek doz PARASİNUS'un tansiyona etkisi tekrar dozdan veya gözetimsiz tedaviden önce gözlemlenmelidir.

Psödoefedrin de dahil olmak üzere, semptomimetik ilaçlarla raporlanmış seyrek posterior geri dönüşümlü ensefalopati (PRES)/ geri dönüşümlü serebral vazokonstrüksiyon sendromu (RCVS) vakaları mevcuttur. Raporlanan semptomlar içerisinde ani başlayan şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozuklukları yer almaktadır. Çoğu vaka uygun tedaviyi takiben birkaç gün içinde iyileşir veya semptomlar çözülür. PRES/ RCVS semptomları/ belirtileri gelişirse psödoefedrin derhal kesilmeli ve hekime başvurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Psödoefedrin:

PARASİNUS, MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. MAOI'ler ile tedavi edilen veya 14 gün içinde tedavisi kesilen hastalara verilmemelidir. Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, semptomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve semptomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir (*bkz.* Bölüm 4.3).

Moklobemit ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir.

Kardiyak glikozitler disritmi riskine, ergot alkaloidler (ergotamin & metisergit) ise ergotizm riskine sebep olabilir.

Antikolinerjik ilaçların etkileri artar (Trisiklik antidepresanlar gibi).

Psödoefedrin içermesinden dolayı PARASİNUS, bretilyum, betanidin, guanetidin, debrizokin, metildopa ve antihipertansif (alfa ve beta adrenerjik blokörler dahil) ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi

engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir (bkz. Bölüm 4.4).

Parasetamol:

Barbitüratlar, trisiklik antidepresanlar ve alkol alan hastalarda yüksek dozlarda parasetamolün metabolize edilebilirliğinde azalma görülebilir, plazma yarı ömrü uzayabilir. Alkol, parasetamol doz aşımının hepatotoksitesini artırabilir ve aşırı dozda parasetamol almış olan bir hastada bildirilen akut pankreatite sebep olmuş olabilir.

Antikonvülsanların veya oral steroid kontraseptiflerin kronik kullanımı, karaciğer enzimlerini indükler ve ilk geçiş metabolizmasını veya klirensini artırarak terapötik parasetamol seviyelerinin elde edilmesini önleyebilir.

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

Parasetamolün absorpsiyon hızı, metoklopramid veya domperidon ile artırılabilir ve absorpsiyonu kolestimamin ile azalabilir.

Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.), oral kontraseptifler 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.

Alkol, parasetamolün metabolize edilmesi için karaciğerin kapasitesini azaltabilir.

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

Parasetamolün kronik kullanımı antikoagülanların etkilerini artırabilir.

Varfarin ve diğer kumarinlerin antikoagülan etkisi, kanama riski artmış uzun süreli düzenli parasetamol kullanımı ile değişebilir; ara sıra alınan dozlar önemli bir etkiye sahip değildir. Bundan dolayı, oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.

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

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin) eşzamanlı kullanılması nötropeni eğilimini artırır.

Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Parasetamol ile NSAII'lerin eşzamanlı kullanımı advers renal etkiler riskini arttırabilir. Bu ilaçların uzun süre beraber kullanımı renal hasar riskini arttırabilir.

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

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Parasetamolün doğurganlık üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

PARASİNUS için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Psödoefedrinin sistemik uygulaması, sıçanlarda günlük insan dozunun 50 katına ve tavşanlarda günlük insan dozunun 35 katına kadar olan dozlarda teratojenik etki göstermemiştir.

Parasetamol ise plasentayı geçer ve fetal dolaşımda maternal dolaşımdakine benzer düzeylere ulaşır. Bununla beraber, parasetamol terapötik dozlarının kısa süreli olarak anne tarafından alınmasının insanda teratojenik etkilerle ilişkili olmadığına dair epidemiyolojik kanıtlar vardır.

PARASİNUS, gebelik döneminde yalnızca doktor tavsiyesi ile ve ilacın risk/fayda oranı göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde hekim tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

Psödoefedrin anne sütüne az miktarda geçer, fakat bunun emzirilen bebeklerdeki etki derecesi bilinmemektedir. Ağız yoluyla tek doz psödoefedrin verilen annenin sütüyle 24 saat içinde bunun %0,5-0,7'sinin atılacağı tahmin edilmektedir. PARASİNUS, eğer hekim ilacın emziren anneye sağlayacağı yararın, emzirilen bebek üzerindeki riskini haklı göstereceğine inanıyorsa dikkatle kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

PARASİNUS'un insan fertilitesi üzerine etkileri ile ilgili hiçbir bilgi bulunmamaktadır.

Oral yolla verilen psödoefedrinin, dişi sıçanlarda 20 mg/kg/gün dozu ve erkek sıçanlarda 100 mg/kg/gün dozu, üremeyi bozmamakta veya morfolojik gelişimi ve yaşamı değiştirmemektedir. 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 antiinflatuvar ilaçların fertilite üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: 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).

Psödoefedrin hidroklorür:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları, diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Yorgunluk, telaş hali, ajitasyon

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Uyku bozukluğu, sersemlik

Seyrek: Halüsinasyon

Bilinmiyor: İritabilite, anksiyete, baş ağrısı, tremor

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, palpasyonlar, hipertansiyon, diğer kardiyak disritmiler

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: İritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri, alerjik dermatit*, eksantematöz püstülozu genelleştiren akut (AGEP) dahil olmak üzere ciddi deri reaksiyonları.

*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 bir faktör olabilir)

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

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi

Çok seyrek: Lyell sendromu

Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somlonans, parestezi

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Çok seyrek: Aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara karşı duyarlılığı olan hastalarda bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik nekroz

Çok seyrek: Hepatik disfonksiyon

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).

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.

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

Psödoefedrin hidroklorür:

Semptom ve belirtiler:

PARASİNUS'un 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.

Tedavi:

Solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Konvülziyonların kontrol altına alınması için intravenöz diazepam uygulanabilir. Klorpromazin ise halüsinasyonları gidermek için kullanılabilir. Endike olduğu takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. Şiddetli hipertansiyon için fentolamin gibi bir alfa adrenerjik reseptör blokerleri kullanılabilir. Beta blokörler kardiyovasküler komplikasyonları ve hipokalemiyi düzeltebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için asit diüzezi veya diyaliz yapılabilir.

Parasetamol:

10 g veya daha fazla parasetamol alan erişkinlerde karaciğer hasarı mümkündür. 5 g veya daha fazla parasetamolün kullanılması, hastanın risk faktörleri varsa (bakınız aşağıda) karaciğer hasarına yol açabilir.

Risk Faktörleri:

Eğer hasta

A. Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, rifampisin, St John's Wort veya karaciğer enzimlerini indükleyen diğer ilaçlarla uzun süreli tedavi olursa

Veya

B. Düzenli miktarlarda etanolü düzenli olarak tüketirse

Veya

C. Glutasyon yoksunluğu muhtemeldir, örn. yeme bozuklukları, kistik fibrozis, HIV enfeksiyonu, açlık, kaşeksi.

Semptomlar

İlk 24 saatte parasetamol doz aşımı belirtileri solgunluk, bulantı, kusma, anoreksiya ve karın ağrısıdır. Karaciğer hasarı kullanımdan 12 ila 48 saat sonra ortaya çıkabilir. Glukoz metabolizması ve metabolik asidoz anormallikleri oluşabilir. Şiddetli zehirlenmelerde hepatik yetmezlik ensefalopatiye, hemorajiye, hipoglisemiye, serebral ödeme, komaya ve ölüme kadar ilerleyebilir. Akut tübüler nekrozu olan ve lokal ağrı, hematüri ve proteinüri ile kuvvetle düşünülen akut böbrek yetmezliği, ciddi karaciğer hasarının yokluğunda bile gelişebilir. Kardiyak aritmiler ve pankreatit bildirilmiştir.

Tedavi:

Parasetamol doz aşımı yönetiminde hemen tedavi gereklidir. Önemli erken belirtiler olmamasına rağmen, hastalar acil tıbbi müdahale için acil servise başvurulmalıdır. Semptomlar bulantı veya kusma ile sınırlı olabilir ve aşırı dozun şiddetini veya organ hasarı riskini yansıtmayabilir. Tedavi, onaylı tedavi kılavuzlarına uygun olmalıdır, bakınız BNF doz aşımı bölümü.

Doz aşımı 1 saat içinde alındığında aktif kömür ile tedavi düşünülmelidir. Plazma parasetamol konsantrasyonu, sindirimden 4 saat sonra veya daha sonra ölçülmelidir (daha erken konsantrasyonlar güvenilir değildir). N-asetilsistein ile tedavi, parasetamolün alınmasından 24 saat sonraya kadar kullanılabilir. Ancak, maksimum koruyucu etki, sindirimden 8 saat sonra elde edilir. Antidotun etkinliği bu süreden sonra keskin bir şekilde azalmaktadır. Gerekirse hastaya, belirlenen doz programına göre intravenöz N-asetilsistein verilmelidir. Kusma bir problem değilse, oral metionin hastane dışında uzak alanlar için uygun bir alternatif olabilir. Kullanımdan 24 saat sonra ciddi karaciğer disfonksiyonu olan hastaların tedavisi NPIS veya karaciğer ünitesi ile tartışılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Soğuk Algınlığı Kombinasyonları

ATC kodu: R05X

Etki mekanizması:

Psödoefedrin hidroklorür:

Psödoefedrin, doğrudan veya dolaylı sempatomimetik aktiviteye sahiptir ve etkili bir üst solunum yolları dekonjestanıdır. Psödoefedrin, sistolik kan basıncının yükseltilmesinde ve taşikardi yaratılmasında efedrinden daha az etkilidir, ayrıca merkezi sinir sisteminin uyarılmasında da etkisi daha düşüktür.

Parasetamol:

Parasetamol analjezik ve antipiretik bir ajandır, aynı zamanda zayıf anti-inflamatuvar özellik gösterir. Bu, parasetamol tarafından siklo-oksijenaz inhibisyonunu önleyen iltihap bölgelerindeki hücresel peroksitlerin varlığı ile açıklanabilir. Diğer taraftan düşük seviyelerde selüler peroksitler ile ilişkili örn. ağrı, ateş, parasetamol, prostaglandin biyosentezini başarılı bir şekilde inhibe edebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Psödoefedrin hidroklorür:

Emilim:

Psödoefedrin, oral uygulama sonrasında herhangi bir presistemik metabolizma olmadan, gastrointestinal kanaldan hızlıca ve tamamen emilir. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, 60 mg psödoefedrinin verilmesi 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 2-3 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Psödoefedrinin plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 5-8 saat arasındadır. Erkeklerde psödoefedrin çok az metabolize olur, yaklaşık %90'ı değişmeden idrarla atılır. Psödoefedrin kısmen aktif bir metabolit olan norpsödoefedrine N-demetilasyon ile karaciğerde metabolize edilir.

Eliminasyon:

Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır; dozun %55 ile %90'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klirensi (Cl/F) 7,5 mL/dak/kg'dır. Sabit eliminasyon hızı

yaklaşık $0,13 \text{ sa}^{-1}$ '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 klirensini etkilemez.

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

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 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:

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

Yaşlı hastalarda:

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. Psödoefedrin ile yaşlılarda yapılmış spesifik bir çalışma yoktur.

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 ve plazma proteinlerine sadece yüzde 15 ila 25 oranında bağlanır; tahmini dağılım hacmi 0,95 L/kg'dır. Çocuklardaki dağılım kinetiği (V_d/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1 ila 3 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 klirensi yaklaşık 5 mL/dak/kg'dır. Parasetamolün renal klirensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın %5'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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal yetmezlikte farmakokinetik:

2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonu ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir.

Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Hepatik yetmezlikte farmakokinetik:

Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık %75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutatyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalığında önerilen dozlarda alındığında parasetamol'un zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Yaşlılarda farmakokinetik:

Genç ve yaşlı sağlıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klirensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşündüren kanıtlar vardır.

Çocuklarda farmakokinetik: Çalışmalar 0-2 gün arasındaki yeni doğanlarda ve 3-10 yaş arasındaki çocuklarda parasetamol major metabolitinin parasetamol sülfat olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, major 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.

Parasetamol:

Akut Toksisite:

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

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

Kronik Toksisite:

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

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:

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

Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamol'ün karsinojenik aktivitesine ilişkin herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur. Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamol'ün

karsinogenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Üreme Toksisitesi:

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 parasetamol'un testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Polivinil pirolidon

Karboksimetil selüloz sodyum (E 466)

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet içeren PVC/Alu blister ambalaj.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / İstanbul

Telefon: 0216 492 57 08

Faks: 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI

201/09

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.09.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ