KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASE-COLD® ZERO 160 mg+1 mg/5 ml şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ölçekte (5 ml'de);

Parasetamol	160 mg
Klorfeniramin maleat	1 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum benzoat	8 mg
Sodyum sitrat dihidrat	7 mg
Sodyum sakkarin	8,5 mg
Sodyum klorür	5 mg
Sorbitol (%70) (E420)	1000 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Açık somon renkli, berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ASE-COLD ZERO; grip, soğuk algınlığı gibi durumlarda ortaya çıkan; ateş, burun tıkanıklığı, kırıklık hali ve minör adale ağrıları, genizde kaşıntı gibi semptomların tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

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

2-6 yaş: Günde 4-6 saat ara ile 1 ölçek (5 ml)
6-12 yaş: Günde 4-6 saat ara ile 2 ölçek (10 ml)
12 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde: Günde 4-6 saat ara ile 4 ölçek (20 ml)

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
ASE-COLD ZERO, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. ASE-COLD ZERO şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

ASE-COLD ZERO, pediyatrik hastalarda pozoloji kısmında belirtildiği gibi uygulanmalıdır. 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
ASE-COLD ZERO' nun yaşlılarda kullanımı araştırılmamıştır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar
ASE-COLD ZERO aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Etkin maddelere, antihistaminiklere veya ilacın bileşiminde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda (bkz. bölüm 6.1.)
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) veya böbrek hastalığı olanlarda
- Monoamin oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (ASE-COLD ZERO kullanımından önceki 14 gün içinde MAOİ (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil) / RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda)
- 2 yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

- Bir yıl boyunca günlük terapötik parasetamol dozları alan bir hastada hepatik nekroz ve daha kısa süreli olarak aşırı doz kullanan bir hastada karaciğer hasarı bildirilmiştir. 12 – 48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir ve protrombin zamanı uzayabilir. Ancak klinik semptomlar dozun alınmasından 1 – 6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.
- Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi < 9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.
- Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.
- Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.
- 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 ölümle sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.
- Parasetamol içeren ilaçların uzun süre kullanılmasını takiben yüksek doza ulaşıldığında, büyük ölçüde irreversibl böbrek yetersizliğiyle birlikte analjezik nefropati gelişme olasılığı göz ardı edilemez.
- Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bu nedenle, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.
- Hematopoietik disfonksiyon durumunda dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması gibi önlemler alınmalıdır.
- Astım, kronik rinit ve kronik ürtikeri olan ve özellikle antiinflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Duyarlı kişilerde propifenazon ve parasetamol içeren ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anaflaktik şok bildirilmiştir.
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.
- Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.
- Parasetamol ve klorfeniramin maleat içeren diğer ilaçların ASE-COLD ZERO ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.
- 3 – 5 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması önerilir.
- Parasetamol akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur. Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- 2 yaşın altındaki çocuklarda zorunlu tıbbi gerekçe olmadan kullanılmamalıdır.

- Önerilen dozu aşmamalı veya ardı ardına 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır. **Yüksek doz parasetamol ve bu arada uzunca bir süre içerisinde kullanılan toplam dozun yüksek olması; irreversibl karaciğer yetersizliğiyle birlikte analjeziklere bağlı nefropati gelişmesine neden olabilir. Hastalar bu ilacı kullanırken, parasetamol içeren daha başka ürünler kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.**
- Antikolinerjik etkilere sahip diğer ilaçlar ile yaygın olarak kullanılan klorfeniramin; aritmi, epilepsi, glokom dahil göz içi basıncının artışı, prostat hipertrofisi, şiddetli hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, bronşit, bronşektazi veya astım, idrar retansiyonu ve karaciğer yetmezliği durumlarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Aşırı aktif tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- Çocuklarda ve yaşlılarda nörolojik antikolinerjik etkiler ve paradoksal uyarı (örneğin, enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik) görülme olasılığı daha fazladır. 2 yaş altında kullanımı kontrendikedir.
- Alkolün etkilerini arttırabileceği için, alkol ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.
- Antihistaminik içeren öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları dahil, antihistaminik içeren diğer ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.
- ASE-COLD ZERO, her 5 ml başına 8 mg sodyum benzoat içerir. Sodyum benzoat, yeni doğmuş bebeklerde (4 haftalık olana kadar) sarılık riskini arttırabilir.
- ASE-COLD ZERO'nun her dozu 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".
- ASE-COLD ZERO, her 5 ml başına 1000 mg sorbitol içerir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin birlikte uygulanması ve sorbitolün (veya früktozun) diyetle alımı ile oluşan aditif etki dikkate alınmalıdır. Oral kullanım amaçlı tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği oral kullanım amaçlı birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir.
- ASE-COLD ZERO, 5 mg/kg/gün üzeri dozlarda, kalıtsal fruktoz intolarensı olan hastalara bu ilaç verilmemelidir/hastalar bu ilacı almamalıdır.
- ASE-COLD ZERO, 140 mg/kg/gün üzeri dozlarda, sorbitol gastrointestinal rahatsızlığa ve hafif derecede laksatif etkiye neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol:

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

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

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

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

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, "uluslararası normalleştirilmiş oran" (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bu nedenle, oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdırlar.

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

Parasetamol ve azidotimidin (AZT-zidovudin) eşzamanlı kullanılması nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.
Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır.

Parasetamol, 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).

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.

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

Doz aşımında parasetamol karaciğerde harabiyet riski taşır ve parasetamolün toksisitesi karaciğerde toksik etki yaratabilecek diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında, kronik alkolizmde veya aç kalmış hastalarda artabilir.

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Klorfeniramin maleat:
Klorfeniramin, santral sinir sistemine etkili ilaçların (sempatomimetikler, antidepresanlar) etkilerini artırabilir.

Alkol, barbitüratlar, hipnotikler, opioid analjezikler, anksiyolitikler ve antipsikotikler gibi santral sinir sistemi depresanlarının etkilerini artırabilir. Atropin, trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörlerinin antimuskarinik etkilerini artırabilir.

Klorfeniramin fenitoin metabolizmasını inhibe eder ve fenitoin toksisitesine neden olabilir. Antihistaminikler derideki histamin yanıtını baskılayabileceği için alerji testleri yapılmadan birkaç gün önce kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ASE-ASE-COLD ZERO'nun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerine etkisi için çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

ASE-COLD ZERO, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

ASE-COLD ZERO, gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

ASE-COLD ZERO'nun üreme yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ASE-COLD ZERO sedasyon yapabildiğinden, araç ya da makine kullanırken dikkatli olmak gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: Çok yaygın (≥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).

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

SİSTEM ORGAN SINIFI	**Advers reaksiyonlar**	**SIKLIK**	
		Parasetamol	**Klorfeniramin**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Seyrek[1]	Seyrek
	Hemolitik anemi	Seyrek	Seyrek
	Methemoglobinemi	Seyrek[1]	Seyrek
	Trombositopeni	Seyrek[2]	Seyrek
	Trombositopenik purpura	Seyrek[2]	Seyrek
	Lökopeni	Seyrek[2]	Seyrek
	Nötropeni	Seyrek[2]	Seyrek
	Pansitopeni	Seyrek[2]	Seyrek
	Agranülositoz	Çok seyrek	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyonlar	Seyrek	
	Anaflaksi	Seyrek	

	Lyell sendromu	Çok seyrek	
	Bronkospazm	Bilinmiyor	
	Pozitif alerji testi	Bilinmiyor	
	İmmün trombositopeni	Bilinmiyor	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi		Seyrek
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon		Seyrek
	Kabuslar		Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları**	Baş ağrısı	Yaygın	Bilinmiyor
	Baş dönmesi	Yaygın	Seyrek
	Somnolans	Yaygın	
	Parestezi	Yaygın	
	Santral sinir sistemi stimülasyonu	Bilinmiyor	
	Ensefalopati	Bilinmiyor	
	İnsomnia	Bilinmiyor	
	Tremor	Bilinmiyor	
	İrritabilite		Seyrek
	Konsantre olamama		Seyrek
	Sedasyon		Bilinmiyor
	Çocuklarda paradoksikal eksitasyon		Bilinmiyor
	Yaşlılarda konfüzyonel psikoz		Bilinmiyor
Göz hastalıkları	Bulanık görme		Seyrek
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus		Seyrek
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi		Seyrek
	Palpitasyon		Seyrek
	Aritmi		Seyrek
	Hipotansiyon		Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri	Yaygın	
	Analjezik astım sendromu da dahil astım	Seyrek	
	Bronkospazm	Seyrek	
	Bronşial sekresyonda kalınlaşma		Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Yaygın	Seyrek
	Kusma	Yaygın	Seyrek
	Dispepsi	Yaygın	Seyrek
	Flatulans	Yaygın	
	Karın ağrısı	Yaygın	Seyrek
	Konstipasyon	Yaygın	
	Gastrointestinal kanama	Yaygın olmayan	

	Diyare	Seyrek	Seyrek
	Ağız kuruluğu		Bilinmiyor
Hepato-bilier hastalıklar	Hepatik bozukluk	Seyrek[1]	
	Sarılık dahil hepatit		Seyrek
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Deri döküntüsü	Seyrek	
	Kaşıntı	Seyrek	
	Ürtiker	Seyrek	Bilinmiyor
	Alerjik ödem	Seyrek	
	Anjiyoödem	Seyrek	
	Akut jeneralize eksantematöz püstülozis	Seyrek*	
	Eritema multiform	Seyrek	
	Stevens-Johnson sendromu	Seyrek*	
	Toksik epidermal nekroliz	Seyrek*	
	Eksfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar		Bilinmiyor
	Fotosensitivite		Bilinmiyor
	Deri reaksiyonları		Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas seğirmesi ve inkoordinasyonu		Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Papiler nekroz	Yaygın olmayan[2]	
	Üriner retansiyon		Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Halsizlik		Seyrek
	Göğüs sıkışması		Seyrek

[1] Parasetamolün çok miktarda alınması durumunda
[2] Parasetamolün uzun süre kullanılması durumunda

*Ölümcül sonuçlara neden olabilir.
** Çocuklar ve yaşlılar nörolojik antikolinerjik yan etkilere ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik gibi belirtiler).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
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.

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.

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

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: Akut doz aşımında parasetamol, hepatotoksik etki gösterebilir, karaciğer nekrozuna bile neden olabilir. 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 Nasetilsistein) 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.

Klorfeniramin maleat:

Semptomlar: Sedasyon, SSS paradoksal stimülasyonu, toksik psikozis, nöbet, apne, konvülsiyonlar, antikolinerjik etkiler, distonik reaksiyonlar ve aritmi dahil kardiyovasküler kolaps.

Tedavi: Gastrik lavaj veya ipeka şurubuyla emezis yoluyla tedaviye başlanmalıdır. Ardından aktif

kömür ve katartikler uygulanarak absorpsiyonu azaltılır. Diğer semptomatik ve destekleyici önlemler kalp, solunum, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve sıvı-elektrolit dengesine göre özel dikkatle uygulanmalıdır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer soğuk algınlığı preparatları
ATC kodu: R05X

Etki mekanizması:

Parasetamol:

Parasetamol, analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamolün terapötik etkilerinin, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Parasetamolün periferik siklooksijenaza oranla santral siklooksijenaz üzerine daha etkili inhibitör olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf antiinflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; inflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücresel peroksidler içermesi ve bu hücresel peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

Klorfeniramin maleat:

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Parasetamol:

Emilim:

Parasetamol, mide-bağırsak kanalından hızla ve tam olarak pasif difüzyon ile emilir; plazmadaki en yüksek konsantrasyonları formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında elde edilir. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik 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'dir. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz.

Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

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

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

Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:
Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, 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
Böbrek yetmezliği:
2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı 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.

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

önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

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

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

Klorfeniramin maleat:
Emilim:
Klorfeniramin, mide-bağırsak kanalından nispeten yavaş emilir. Oral uygulama sonrası en yüksek plazma konsantrasyonlarına 2,5-6 saat içinde erişilir. Biyoyararlanımı %25-50 oranındadır.

Dağılım:
Dolaşımda bulunan klorfeniraminin %70'i proteinlere bağlı haldedir.
Klorfeniramin vücutta, santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, geniş oranda dağılır.

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

Eliminasyon:
Klorfeniraminin farmakokinetiğinde belirgin bireysel farklılıklar bulunmaktadır; yarı ömrü 243 saat arasında bildirilmiştir. Klorfenamin maleat vücutta, yüksek oranda biyotransformasyon geçirir ve değişmeyen ilaç ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:
Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
ASE-COLD ZERO ile yapılmış hayvan çalışmaları bulunmamaktadır.

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

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:
Sıçanlarda, hepatotoksik doz düzeyinde potansiyel bir 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 parasetamolün karsinojenik aktivitesine ilişkin herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur. Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum benzoat
Sodyum sitrat dihidrat
Sodyum sakkarin
Sitrik asit monohidrat
Sodyum klorür
Polivinilprolidon K30
Hidroksi etil selüloz
Sorbitol (%70) (E420)

Gliserin
Polietilen glikol
Çilek aroması
Tutti frutti aroması
Saf su

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Son kullanma tarihi ile uyumlu olarak kullanılmalıdır. Kullanılmayan kısım var ise atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Pilfer-proof, yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) kapak ile kapatılmış 100 ml çözelti içeren amber renkli cam şişelerde, 5 ml'lik ölçek ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Lilyum İlaç ve Kimya Sanayi Ticaret A.Ş.
Ümraniye/İstanbul
0 850 885 21 99 (Pbx)
0 850 885 21 99 (Faks)
info@lilyumilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
2023/206

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 02.06.2023
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ