

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

A-FERİN PLUS pediatrik şurup

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 1 ölçek (5 mL'de);

Parasetamol	160 mg
Klorfeniramin maleat	1 mg
Psödoefedrin HCl	15 mg

#### Yardımcı maddeler:

Propil parahidroksi benzoat (E216)	0,75 mg
Metil parahidroksi benzoat (E218)	4,25 mg
Trisodyum sitrat dihidrat	7 mg
Sodyum sakarin dihidrat	9,35 mg
Sodyum klorür	15 mg
Sodyum CMC	16,5 mg
Sorbitol	1000 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Açık kahverengi, berrak, nektarin kokulu çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

A-FERİN PLUS pediatrik şurup; 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:

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

Her 6 saatte bir 20 mL

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

Her 6 saatte bir 10 mL

**Uygulama şekli:**

Oral yoldan kullanılır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

A-FERİN PLUS pediatrik, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. A-FERİN PLUS pediatrik şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**Geriatrik popülasyon:**

A-FERİN PLUS pediatrik' in yaşlılarda kullanımı araştırılmamıştır.

**Diğer**

Alkol alan kişilerde günlük alınan parasetamol dozunun 2 g'ı aşmaması gereklidir. (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

A-FERİN PLUS pediatrik aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Etkin maddelere veya diğer adrenerjik ilaçlara 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
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklar
- Koroner arter hastalığı
- Monoamin oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (A-FERİN PLUS pediatrik kullanımından önceki 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil) / RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.
- Miksiyon sonrası mesanede bir miktar idrarın kaldığı, prostat adenomu
- Mesane boynunda obstrüksiyon
- Piloroduodenal obstrüksiyon
- Stenoz yapan peptik ülser
- Diabetes Mellitus
- Hipertiroidizm
- Akciğer hastalıkları (astım dahil)
- Epilepsi
- Dar açılı glokom
- Feokromasitoma hastalarında
- 6 yaşın altı kullanımı kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- 60 yaş üzerindeki hastalarda
- Aritmiler, kardiyovasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalığı
- Hipertansiyon
- Prostat hipertrofisi
- Böbrek yetmezliği
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- Perhiz
- Psikoz
- Solunum güçlüğü durumlarında
- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, 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, parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.
- Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.
- Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.
- Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- A-FERİN PLUS pediatrik, monoamin oksidaz inhibitörleri kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 2 hafta süresince kullanılmamalıdır.
- Ameliyat durumunda tedavinin birkaç gün önceden durdurulması önerilir. Halojenli anestetiklerin kullanılması, hipertansif kriz riskini artırır.
- Taşikardi veya palpasyon gelişen duyarlı hastalarda, tedavi durdurulmalıdır.
- 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.
- Parasetamol içeren ilaçların uzun süre kullanılmasını takiben yüksek doza ulaşıldığında, büyük ölçüde irreversible böbrek yetersizliğiyle birlikte analjezik nefropati gelişme olasılığı göz ardı edilemez.

- Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bu nedenle, bu hastalar parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.
- Hematopoyetik disfonksiyon durumunda dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması gibi önlemler alınmalıdır.
- Astım, kronik rinit ve kronik ürtikeri olan ve özellikle antiinflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Duyarlı kişilerde propifenazon ve parasetamol içeren ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anaflaktik şok bildirilmiştir.
- Glukoz 6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.
- 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 2 g'ı aşmaması gerekir.
- Parasetamol, psödoefedrin hidroklorür veya klorfeniramin maleat içeren diğer ilaçların A-FERİN PLUS pediatrik 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.
- Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere semptomimetik ilaçlarla posterior geri dönüşlü ensefalopati (PRES)/ geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğudur. Olguların çoğu uygun tedavi ile birkaç günde düzelmiştir. PRES/RCVS semptomları gelişmesi halinde psödoefedrin hemen kesilmelidir.
- Psödoefedrin ile iskemik kolit bildirimleri olmuştur. Şayet abdominal ağrı, rektal kanama ya da iskemik kolitin diğer semptomları gelişirse, psödoefedrin derhal durdurulmalı ve doktora başvurulmalıdır.
- Serebral ateroskleroz
- İdiyopatik ortostatik hipotansiyon
- 6 yaşın altındaki çocuklarda zorunlu tıbbi gerekçe olmadan kullanılmamalıdır.
- Önerilen dozu aşmamalı veya ardı ardına 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır. **Yüksek doz parasetamol ve bu arada uzunca bir süre içerisinde kullanılan toplam dozun yüksek olması; irreversibl karaciğer yetersizliğiyle birlikte analjeziklere bağlı nefropati gelişmesine neden olabilir. Hastalar bu ilacı kullanırken, parasetamol içeren daha başka ürünler kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.**

A-FERİN PLUS pediatrik her ölçekte (5 mL'de) 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

A-FERİN PLUS pediatrik sorbitol içermektedir bu nedenle nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanılmamaları gerekir.

A-FERİN PLUS pediatrik propil parahidroksi benzoat ve metil parahidroksi benzoat içermektedir bu yüzden alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

#### 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 arttırabilir.

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

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

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin) eşzamanlı kullanılması nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır.

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

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

Doz aşımında parasetamol karaciğerde 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.

*Psödoefedrin hidroklorür:*

A-FERİN PLUS pediatrik, MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepressanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının

yükselmesine neden olabilir (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine neden olabilir. Psödoefedrin içermesi nedeniyle A-FERİN PLUS pediatrik brettilyum, betanidin, guanetidin, debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergot alkaloidleri ise ergotizm riskine neden olabilir.

#### *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, bu nedenle fenitoin toksisitesine neden olabilir.

Antihistaminikler derideki histamin yanıtını baskılayabileceği için alerji testleri yapılmadan birkaç gün önce kesilmelidir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

A-FERİN PLUS pediatrik' in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi için çalışma bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

A-FERİN PLUS pediatrik, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

A-FERİN PLUS pediatrik, gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

A-FERİN PLUS pediatrik'in üreme yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

A-FERİN PLUS pediatrik 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 ( $\geq 1/10$ ); 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).

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

SİSTEM ORGAN SINIFI	Advers reaksiyonlar	SIKLIK		
		Parasetamol	Psödoefedrin	Klorfeniramin
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Seyrek <sup>1</sup>		Seyrek
	Hemolitik anemi	Seyrek		Seyrek
	Methemoglobinemi	Seyrek <sup>1</sup>		Seyrek
	Trombositopeni	Seyrek <sup>2</sup>		Seyrek
	Trombositopenik purpura	Seyrek <sup>2</sup>		Seyrek
	Lökopeni	Seyrek <sup>2</sup>		Seyrek
	Nötropeni	Seyrek <sup>2</sup>		Seyrek
	Pansitopeni	Seyrek <sup>2</sup>		Seyrek
	Agranülositoz	Çok seyrek		Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyonlar	Seyrek		
	Anafilaksi	Seyrek		
	Lyell sendromu	Çok seyrek		
	Bronkospazm	Bilinmiyor		
	Pozitif alerji testi	Bilinmiyor		
	İmmün trombositopeni	Bilinmiyor		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi			Seyrek
Psikiyatrik hastalıklar	Sinirlilik		Yaygın	
	İnsomnia		Yaygın	
	Yorgunluk		Yaygın olmayan	
	Telaş hali		Yaygın olmayan	
	Ajitasyon		Yaygın olmayan	
	Halüsinasyon		Seyrek <sup>3</sup>	
	Paranoid delüzyon		Seyrek	
	Eksitabilite		Seyrek	
	Depresyon			Seyrek
	Kabuslar			Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları**	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın	Seyrek
	Somnolans	Yaygın		
	Parestezi	Yaygın		
	Santral sinir sistemi stimülasyonu	Bilinmiyor		
	Ensefalopati	Bilinmiyor		
	İnsomnia	Bilinmiyor	Yaygın	
	Tremor	Bilinmiyor	Yaygın	

	Sersemlik		Yaygın	
	İrritabilite		Bilinmiyor	Seyrek
	Anksiyete		Bilinmiyor	
	Konsantrasyon olamama			Seyrek
	Sedasyon			Bilinmiyor
	Çocuklarda paradoksal eksitasyon			Bilinmiyor
	Yaşlılarda konfüzyonel psikoz			Bilinmiyor
	Midriyazis		Yaygın	
<b>Göz hastalıkları</b>	Bulanık görme			Seyrek
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	Tinnitus			Seyrek
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Taşikardi		Seyrek	Seyrek
	Hipertansiyon		Seyrek	
	Diğer kardiyak disritmiler		Seyrek	
	Palpitasyon		Seyrek	Seyrek
	Aritmi		Seyrek	Seyrek
	Hipotansiyon			Seyrek
	Prekordiyal ağrı		Seyrek	
<b>Vasküler hastalıkları</b>	Kan basıncı artışı		Seyrek <sup>4</sup>	
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri	Yaygın		
	Analjezik astım sendromu da dahil astım	Seyrek		
	Bronkospazm	Seyrek		
	Bronşial sekresyonda kalınlaşma			Seyrek
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Bulantı	Yaygın	Yaygın	Seyrek
	Kusma	Yaygın	Yaygın	Seyrek
	Dispepsi	Yaygın		Seyrek
	Flatulans	Yaygın		
	Karın ağrısı	Yaygın		Seyrek
	Konstipasyon	Yaygın		
	Gastrointestinal kanama	Yaygın olmayan		
	Diyare	Seyrek		Seyrek
	Ağız kuruluğu		Yaygın	Bilinmiyor
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>	Hepatik bozukluk	Seyrek <sup>1</sup>		
	Sarılık dahil hepatit			Seyrek
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları</b>	Deri döküntüsü	Seyrek	Seyrek <sup>7</sup>	
	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*		
	Hipersensitivite reaksiyonları		Seyrek	
	Diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon		Seyrek	
	Alerjik dermatit		Seyrek <sup>5</sup>	
	Eksfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar			Bilinmiyor
	Fotosensitivite			Bilinmiyor
	Deri reaksiyonları		Seyrek <sup>5</sup>	Bilinmiyor
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Kas seğirmesi ve inkoordinasyonu			Bilinmiyor
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	Papiler nekroz	Yaygın olmayan <sup>2</sup>		
	Dizüri		Yaygın olmayan	
	Üriner retansiyon		Yaygın olmayan <sup>6</sup>	Bilinmiyor
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	Halsizlik			Seyrek
	Göğüs sıkışması			Seyrek

<sup>1</sup> Parasetamolün çok miktarda alınması durumunda

<sup>2</sup> Parasetamolün uzun süre kullanılması durumunda

<sup>3</sup> Özellikle çocuklarda

<sup>4</sup> Sistolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir.

<sup>5</sup> Psödoefedrin kullanımı ardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çeşitli alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir.

<sup>6</sup> Erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme durumu hazırlayıcı bir faktör olabilir.)

<sup>7</sup> İritasyonlu veya iritasyonsuz.

\*Ölümcül sonuçlara neden olabilir.

\*\* Çocuklar ve yaşlılar nörolojik antikolinergik yan etkilere ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik gibi belirtiler).

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

#### Parasetamol:

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

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

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

Tedavi: Akut doz aşımında parasetamol, hepatotoksik etki gösterebilir, karaciğer nekrozuna bile neden olabilir. Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjuge edilmişse 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 gerektirebilir.

### Psödoefedrin:

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

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

### Klorfeniramin maleat:

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

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

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer soğuk algınlığı preparatları  
ATC: 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 anti-inflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; inflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksitler içermesi ve bu hücrel peroksitlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

#### Psödoefedrin HCl:

Psödoefedrin, doğrudan veya dolaylı sempatomimetik aktiviteye sahiptir ve etkili bir üst solunum yolları dekonjestanıdır. Psödoefedrin hidroklorür, vazokonstriktördür. Solunum yolları mukozasındaki alfa-adrenerjik reseptörleri etkileyerek damarları daraltır. Bu vazokonstriksiyon, şişmiş durumdaki burun mukozasını büzer, dokudaki hiperemiyi, ödemi ve nazal konjesyonu azaltır; burundaki hava yollarının açık kalmasını sağlar.

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

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

#### 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**

### **Parasetamol**

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

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

Çocuklardaki dağılım kinetiği (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 kovalanarak 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) konjugasyon 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 bağılı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır.

#### Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:

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

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

#### **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 glutasyon 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 düşünölmektedir. 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) düşöndüren kanıtlar vardır.

##### Çocuklarda:

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

## **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 (Vd/F) yaklaşık 2.8 L/kg'dır.

### Biyotransformasyon:

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. Psödoefedrinin burundaki konjesyonu azaltan etkisi, uygulamadan 15-30 dakika sonra başlar.

### Eliminasyon:

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  $0.13\text{sa}^{-1}$ 'dir. İdrar asitlendiğinde psödoefedrinin idrar ile dışarı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'sı arttıkça, idrar ile dışarı atılma hızı azalır.

Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

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

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

### Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği artmış plazma düzeylerine yol açar.

Psödoefedrin ile böbrek yetmezliğinde yapılmış spesifik çalışma yoktur. Ancak çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaran psödoefedrin  $C_{maks}$  değeri 1.5 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.

### **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 2-43 saat arasında bildirilmiştir. Klorfenamin maleat vücutta, yüksek oranda biyotransformasyon geçirir ve değişmeyen ilaç ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır.

#### Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

A-FERİN PLUS pediatrik ile yapılmış hayvan çalışmaları bulunmamaktadır.

### **Parasetamol**

#### Akut Toksikite:

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

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

#### Kronik Toksikite:

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

#### Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:

Sıçanlarda, hepatotoksik doz düzeyinde potansiyel bir 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.

### **Psödoefedrin hidroklorür**

Bakteri ve memelilere yapılan *in vivo* ve *in vitro* tahlillerinde psödoefedrinin genotoksik olmadığı saptanmıştır.

Psödoefedrinin karsinojenik potansiyeli olup olmadığı hakkında yeterli bilgi yoktur.

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

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

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

### **Klorfeniramin maleat**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Propil parahidroksi benzoat (E216)

Metil parahidroksi benzoat (E218)

Trisodyum sitrat dihidrat

Sodyum sakkarin dihidrat

Sitrik asit

Sodyum klorür

Sodyum CMC

Karamel

Nektarin esansı



Sorbitol (E420)  
Gliserin  
Polietilen glikol  
Deionize su

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

## **6.3. Raf ömrü**

48 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutuda, 100 mL'lik amber renkli Tip III cam şişe, beyaz renkli LDPE contalı vidalı kapak, 5 mL'lik plastik ölçü kaşığı kullanma talimatı ile birlikte sunulur.

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A. Ş.  
Kaptanpaşa Mah.  
Zincirlikuyu Cad. No:184  
34440 Beyoğlu-İSTANBUL  
Tel: +90 (212) 365 15 00  
Fax: +90 (212) 276 29 19

## **8. RUHSAT NUMARASI**

202/82

## **9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 01.08.2003  
Ruhsat yenileme tarihi: 21.09.2010

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**