# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRİPİN HOT D 500 mg/4 mg/60 mg tek kullanımlık toz içeren poşet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin maddeler:**
Parasetamol 500 mg
Psödoefedrin HCl 60 mg
Klorfeniramin maleat 4 mg

**Yardımcı madde(ler):**
Aspartam 60 mg
Kinolin sarısı 0,2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Granül
Tek kullanımlık poşet içinde, sarı renkli, homojen granül.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

GRİPİN HOT D; üst solunum yolları akut enfeksiyonlarının semptomatik tedavisinde endikedir. Analjezik, antipiretik, antihistaminik ve dekonjestan etkiye sahip kombinasyon preparatıdır.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

12 yaşın üzerindeki çocuklar ve yetişkinlerde: 6 ya da 8 saat ara ile 1 tane alınmak üzere günde ortalama 3 ya da 4 kez 1 poşettir.

Günlük maksimum doz 4 poşettir.

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

**Uygulama şekli:**
GRİPİN HOT D, oral yoldan alınır. Her bir poşetin içindeki ilaç 160 ml (yaklaşık 1 su bardağı) sıcak su içerisinde karıştırılarak çözülmeli ve sıcak iken içilmelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**
Hafif-orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

**Pediyatrik popülasyon:**
12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**
Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur fakat herhangi bir hastalığın eşlik ettiği durumlarda doz ve dozlam sıklığı uygun bir şekilde doktorunuz tarafından azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

## 4.3. Kontrendikasyonlar
GRİPİN HOT D aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- İlacın içindeki etkin maddeler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- 12 yaşın altındaki çocuklarda
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) yetmezliği olan hastalarda
- Şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/ böbrek yetmezliği olanlarda
- Şiddetli hipertansiyon ya da kontrol altına alınamamış hipertansiyonu olanlarda
- Şiddetli koroner arter hastalığı olanlarda
- Diğer sempatomimetik ilaçlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) ve beta-blokörlerle birlikte kullanım.
- Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (GRİPİN HOT D kullanımından önceki 14 gün içinde MAOİ (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
- Akciğer hastalıkları (astım dahil)
- Epilepsi
- Diabetes mellitusu olanlarda,
- Hipertiroidizm olanlarda
- Glokomu olanlarda (dar açılı glokom dahil)
- Feokromositoma olanlarda

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- 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.

- 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.
- 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, 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.
- 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 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 antienflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Duyarlı kişilerde propifenazon ve parasetamol içeren ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anaflaktik şok bildirilmiştir.
- Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.
- Parasetamol, psödoefedrin hidroklorür veya klorfeniramin maleat içeren diğer ilaçların GRİPİN HOT D 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.
- Aritmisi olanlarda,
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda,
- Hipertansiyonu olanlarda,

  Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiç bir presör etkisi olmamakla beraber, GRİPİN HOT D hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar, 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda GRİPİN HOT D'nin kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.
- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) olanlarda
- Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.
- Şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olanlarda ve böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda,
- 60 yaş üzerindeki hastalarda
- İskemik kalp hastalığı olanlarda,
- Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- Serebral ateroskleroz
- İdiyopatik ortostatik hipotansiyon
- Psödoefedrin ile iskemik kolit bildirimleri olmuştur. Şayet abdominal ağrı, rektal kanama ya da iskemik kolitin diğer semptomları gelişirse, psödoefedrin derhal durdurulmalı ve doktora başvurulmalıdır.
- Uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

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

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

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

Çocuklar ve yaşlılar nörolojik antikolinerjik yan etkilere ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik gibi belirtiler).
GRİPİN HOT D, fenilalanin için bir kaynak olan aspartam (E951) içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.
GRİPİN HOT D, azo boyar bir madde olan kinolin sarısı içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep 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 arttırabilir.

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamine 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. 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.

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.

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün absorpsiyon hızı azalabilir.
Psödoefedrin hidroklorür:
GRİPİN HOT D, MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı GRİPİN HOT D, bretilyum, betanidin, guanetidin, debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir. Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergot alkaloidleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

Klorfeniramin maleat:

Klorfeniramin, santral 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.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**
**Pediyatrik popülasyon:**
Pediyatrik popülasyonda bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi C'dir.
**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

**Gebelik dönemi**
GRİPİN HOT D için, gebelikte maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyo-fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.
GRİPİN HOT D, gebelik döneminde yalnızca doktor tavsiyesi ile ve ilacın risk/fayda oranı göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

**Laktasyon dönemi**
Laktasyon 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. Klorfeniramin maleat anne sütüne önemli miktarda geçer; bu düzeyde ilacın bebek için zararlı etki oluşturduğu bilinmemekle beraber kullanılmaması önerilir. Klorfeniramin maleat ve diğer antihistaminikler laktasyonu inhibe edebilir.
GRİPİN HOT D, eğer hekim ilacın emziren anneye sağlayacağı yararın, emzirilen bebek üzerindeki riskini haklı göstereceğine inanıyorsa dikkatle kullanılmalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite**
GRİPİN HOT D'nin üreme yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
GRİPİN HOT D uyuşukluğa, bazı hastalarda ise baş dönmesi veya somnolansa neden olabilir. Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Uyku hali, sedatifler, trankilizanlar ve alkollü içeceklerin kullanımıyla artabilir.

## 4.8. İstenmeyen etkiler
Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:
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** | **Psödoefedrin** | **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 | Seyrek | | |
| | Bronkospazm | Bilinmiyor | | |
| | Pozitif alerji testi | Bilinmiyor | | |
| | İmmün trombositopeni | Bilinmiyor | | |
| **Metabolizma ve beslenme hastalıkları** | Anoreksi | | | Seyrek |
| **Psikiyatrik hastalıkları** | Sinirlilik | | Yaygın | |
| | İnsomnia | | Yaygın | |
| | Yorgunluk | | Yaygın olmayan | |
| | Telaş hali | | Yaygın olmayan | |
| | Ajitasyon | | Yaygın olmayan | |
| | Halüsinasyon | | Seyrek[3] | |
| | Paranoid delüzyon | | Seyrek | |
| | Eksitabilite | | Seyrek | |
| | Depresyon | | | Seyrek |
| | Kabuslar | | | Seyrek |
| **Sinir sistemi hastalıkları** | Baş ağrısı | Yaygın | Bilinmiyor | Bilinmiyor |
| | Baş dönmesi | Yaygın | | Seyrek |
| | Somlonans | Yaygın | | |
| | Parestezi | Yaygın | | |
| | Santral sinir sistemi stimülasyonu | Bilinmiyor | | |
| | Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) (bkz. Bölüm 4.4) | | Bilinmiyor | |
| | İnsomnia | Bilinmiyor | | |
| | Tremor | Bilinmiyor | | |
| | Sersemlik | | Yaygın | |
| | İrritabilite | | Bilinmiyor | Seyrek |
| | Anksiyete | | Bilinmiyor | |
| | Konsantre olamama | | | Seyrek |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Sedasyon | | | Bilinmiyor |
| | Çocuklarda paradoksikal eksitasyon | | | Bilinmiyor |
| | Yaşlılarda konfüzyonel psikoz | | | Bilinmiyor |
| | Geri dönüşümlü serebral vazokonstrüksiyon sendromu (RCVS) (bkz. Bölüm 4.4) | | Bilinmiyor | |
| **Göz hastalıkları** | Bulanık görme | | | Seyrek |
| **Kulak ve iç kulak hastalıkları** | Tinnitus | | | Seyrek |
| **Kardiyak hastalıkları** | Taşikardi | | Seyrek | Seyrek |
| | Hipertansiyon | | Seyrek | |
| | Diğer kardiyak disritmiler | | Seyrek | |
| | Palpitasyon | | | Seyrek |
| | Aritmi | | | Seyrek |
| | Hipotansiyon | | | Seyrek |
| **Vasküler hastalıkları** | Kan basıncı artışı | | Seyrek[4] | |
| **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları** | Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri | Yaygın | | |
| | Analjezik astım sendromu da dahil astım | Seyrek | | |
| | Bronkospazm | Seyrek | | |
| | Bronşial sekresyonda kalınlaşma | | | Seyrek |
| **Gastrointestinal hastalıkları** | 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 |
| **Hepato-biliyer hastalıkları** | 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 multiforme | Seyrek | | |
| | Stevens-Johnson sendromu | Seyrek* | | |
| | Toksik epidermal nekroliz | Seyrek* | | |
| | Deri döküntüleri | | Seyrek | |
| | Hipersensitivite reaksiyonları | | Seyrek | |
| | Diğer sempatomimetiklerle çapraz reaksiyon | | Seyrek | |
| | Alerjik dermatit | | Seyrek[5] | |
| | Eksfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar | | | Bilinmiyor |
| | Fotosensitivite | | | Bilinmiyor |
| | Deri reaksiyonları | | | Bilinmiyor |
| **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları** | Kas seğirmesi ve inkoordinasyonu | | | Bilinmiyor |
| **Böbrek ve idrar hastalıkları** | Papiler nekroz | Yaygın olmayan[2] | | |
| | Dizüri | | Yaygın olmayan | |
| | Üriner retansiyon | | Yaygın olmayan[6] | 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

[3] Özellikle çocuklarda

[4] Sistolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir.

[5]Psödoefedrin kullanımı ardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çeşitli alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir.
[6]Erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme durumu hazırlayıcı bir faktör olabilir.)
[*]Ölümcül sonuçlara neden olabilir.

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

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**
Parasetamol

Parasetamolü 10 g'dan fazla alan yetişkinlerde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarı ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. $^{14}$C-aminopirinden sonra $^{14}CO_2$ 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: 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 içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi: 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 (İlave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

Psödoefedrin
Semptomlar: Psödoefedrin 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. Endike olduğu takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. Beta blokörler kardiyovasküler komplikasyonları ve hipokalemiyi düzeltebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için asit diürezi veya diyaliz yapılabilir.
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: Analjezik-antipiretik (parasetamol), Sistemik nazal dekonjestan (psödoefedrin HCl) ve Sistemik antihistaminik (klorfeniramin maleat) kombine
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 anti-enflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; enflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücresel peroksitler

içermesi ve bu hücresel peroksitlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

Psödoefedrin HCl
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. 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; antihistaminik bir madde olup, kılcal damarlardaki geçirgenliği azaltarak burun akıntısı, aksırma, gözde sulanma ve kaşıntı gibi belirtileri giderir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

**Genel Özellikler**

**Parasetamol**

Emilim

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince bağırsaklardan pasif difüzyon ile olur. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonu formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında meydana gelir. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımda tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımının uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanım 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yaklaşık %90'a yükselir.

Dağılım:
Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0,95L/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz.
Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon:
Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1,5-2,5 saat arasındadır. Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Eliminasyon:
Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klerensi yaklaşık 5 mL/dak/kg'dır. Parasetamolün renal klerensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ye 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**
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 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.

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 parasetamolün 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 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 farmakokinetik: 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 glukoronid 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 (Tmaks) 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.

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

Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

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

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

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Veri mevcut değildir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği artmış plazma düzeylerine yol açar.

Psödoefedrin ile böbrek yetmezliğinde yapılmış spesifik çalışma yoktur. Ancak çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaran psödoefedrin $C_{maks}$ değeri 1,5 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 $V_d/F$ 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. Değişmeyen ilaç ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

**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 $LD_{50}$ değeri saptanmamıştır.

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 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 konusundur. 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.

**Klorfeniramin maleat**
Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Ksilitol
Anhidr sitrik asit
Aspartam
Asesülfam-K
Kinolin sarısı
Toz portakal aroması
Kollidon K 30

### 6.2. Geçimsizlikler
Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3. Raf ömrü
24 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Preparatın primer amblajı, Tripleks Folyo-PET/ AL / PE ambalajdır. Sekonder ambalajı ise kağıttan mamül karton kutudur.

**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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Gripin İlaç A.Ş.
Büyükdere Cad. No: 126 Özsezen İş Merkezi C Blok Kat:11
Esentepe/Şişli/İstanbul
Tel: 0 212 356 19 99
Faks: 0 212 356 20 03

## 8. RUHSAT NUMARASI

233/76

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01/08/2011
Son yenileme tarihi: 11.01.2017

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ