

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KATARİN® 120 mg+50 mg+1 mg/5 ml pediatrik şurup

### 2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir ölçek (10 ml);

#### Etkin maddeler:

Parasetamol	240 mg
Oksolamin sitrat	100 mg
Klorfeniramin maleat	2 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420)	1695,0 mg
Ponsa 4R (E124)	0,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Şurup.

Koyu pembe renkli, berrak çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

KATARİN®; üst solunum yolları akut enfeksiyonlarının semptomatik tedavisinde endikedir. Analjezik, antipiretik, antihistaminik ve antitüssif etkiye sahip kombinasyon preparatıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

12 yaşın üzerindeki çocuklar ve yetişkinlerde: Bir defada 1- 1,5 ölçek (10-15 ml)'dir. Bu doz 6-8 saatlik aralarla günde 3-4 kere tekrarlanabilir. Günlük maksimum doz 6 ölçektir.

6-12 yaş arası çocuklarda: Bir defada ½ -1 ölçek (5-10 ml)'dir. Bu doz 6-8 saatlik aralarla günde 3-4 kere tekrarlanabilir. Günlük verilebilecek maksimum doz 4 ölçektir.

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

##### Uygulama şekli:

KATARİN®, ağızdan alınır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hafif-orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

6 yaş altında kullanılmamalıdır.

6-12 yaş grubunda ancak hekim uygun gördüğü takdirde kullanılabilir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Sağlıklı, hareketli yaşlılarda normal yetişkin dozu uygundur fakat herhangi bir hastalığın eşlik ettiği durumlarda doz ve dozlam sıklığı uygun bir şekilde azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

KATARİN® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- İlacın içindeki etkin maddeler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- 6 yaşın altındaki çocuklarda
- Şiddetli karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliği olan hastalarda
- Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (KATARİN® kullanımından önceki 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil) / RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir.
- Miksiyon sonrası mesanede bir miktar idrarın kaldığı, prostat adenomu
- Mesane boynunda obstrüksiyon
- Piloroduodenal obstrüksiyon
- Akciğer hastalıkları (astım dahil)
- Epilepsi
- Dar açılı glokom

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

- KATARİN®, parasetamol içermektedir. Parasetamol içeren başka ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır. Parasetamol içeren diğer ürünlerle birlikte eşzamanlı kullanımı doz aşımına 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 Stevens 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.
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.
- Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutasyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.
- Glutasyon düzeyi azalmış hastalarda (örneğin sepsis) parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini arttırabilir.
- 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.
- Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.
- Hematopöietik 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 anafilaktik 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 hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.
- Parasetamol veya oksolamin sitrat veya klorfeniramin maleat içeren diğer ilaçların KATARİN® ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.
- 3 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması önerilir.
- Hipertiroidizm veya tiroid fonksiyon bozukluğu olanlarda
- Glukomu olanlarda
- Ciddi hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalığı olanlarda
- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) ve mesane fonksiyon bozukluğu olanlarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olanlarla birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda
- Bronşit, bronşiektazisi olanlarda
- Şurup alımı ağız boşluğunda geçici olan hafif hipesteziye sebep olabilir.
- KATARİN®, özellikle midesi hassas olanlarda yemekten sonra verilmelidir.
- Şurubun eşit miktarda su ile karıştırılması ile yan etkiler genellikle önlenir.
- Kemik iliğinde işlev bozukluğu olanlarda

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

KATARİN® bir ölçekte 847,5 mg sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

KATARİN®, Ponsa 4R (E124) içerdiğinden 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 anti epileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim induksiyonuna 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.

- Hepatik mikrozomal enzimleri indükleyen antikonvülsanlar veya oral kontraseptifler gibi ilaçların kullanımı, parasetamolün metabolize olma ölçüsünü artırarak ilacın plazma konsantrasyonlarında azalmaya ve hızlı eliminasyon hızına yol açabilir.
- Aşırı dozda parasetamol alan bir hastada bildirilen akut pankreatite kronik alkol alımı katkıda bulunmuş olabilir. Akut alkol alımı kişinin yüksek parasetamol dozları metabolize etme becerisini azaltabilir; parasetamolün plazma yarılanma ömrü uzayabilir.
- 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. 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.

#### Oksolamin sitrat:

- Antikoagülan ilaçlarla tedavi görenler, KATARİN® kullanmadan önce doktora danışmalıdır.

#### 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.

- Klorfeniraminin hipnotik veya anksiyolitik ilaçlarla eş zamanlı kullanımı sedatif etkilerde artışa neden olabilir; bu nedenle klorfeniraminini bu ilaçlar ile eş zamanlı olarak almadan önce tıbbi tavsiye alınmalıdır.
- 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**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

KATARİN®'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

### **Laktasyon dönemi**

Emzirme döneminde hekim tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

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.

KATARİN®, eğer hekim ilacın emziren anneye sağlayacağı yararın, emzirilen bebek üzerindeki riskini haklı göstereceğine inanıyorsa dikkatle kullanılmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

KATARİN®'in üreme yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır.

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

KATARİN® uyuşukluğa, bazı hastalarda ise baş dönmesi veya somnolansa neden olabilir. Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Sedatif etkisi nedeniyle araç ve makine kullanmayı olumsuz yönde etkileyebilir. Uyku hali, trankilizanlar ve alkollü içeceklerin kullanımıyla artabilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

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	Oksolamin	Klorfeniramin
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon	Yaygın		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemolitik anemi			Bilinmiyor
	Trombositopeni	Çok seyrek		
	Agranülositoz	Çok seyrek		
	Kan diskrazisi			Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyonlar			Bilinmiyor
	Anafilaktik şok	Çok seyrek		
	Alerji testi pozitif <sup>2</sup>	Çok seyrek		
	İmmün trombositopeni <sup>3</sup>	Çok seyrek		
	Anjiyoödem	Seyrek		Bilinmiyor
	Anafilaktik reaksiyonlar			Bilinmiyor
	Erupsiyon	Seyrek		
	Ürtiker	Seyrek		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi			Bilinmiyor

<b>Psikiyatrik hastalıkları</b>	Konfüzyon <sup>4</sup>			Bilinmiyor
	Eksitasyon <sup>4</sup>			Bilinmiyor
	İritabilite <sup>4</sup>			Bilinmiyor
	Depresyon			Bilinmiyor
	Kabuslar <sup>4</sup>			Bilinmiyor
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş ağrısı	Yaygın		Yaygın
	Baş dönmesi	Yaygın		Yaygın
	Somnolans	Yaygın		Çok yaygın
	Parestezi	Yaygın		
	Konsantre olamama			Yaygın
	Sedasyon			Çok yaygın
	Koordinasyon bozukluğu			Yaygın
<b>Göz hastalıkları</b>	Bulanık görme			Yaygın
	Çocuklarda optik illüzyon vakaları		Yaygın olmayan	
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	Tinnitus			Bilinmiyor
	Denge bozukluğu	Yaygın olmayan		
<b>Kardiyak hastalıkları</b>	Taşikardi			Bilinmiyor
	Palpitasyon			Bilinmiyor
	Aritmi			Bilinmiyor
<b>Vasküler hastalıklar</b>	Hipotansiyon			Bilinmiyor
	Purpura	Çok seyrek		
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın		
	Bronkospazm <sup>1</sup>	Çok seyrek		
	Bronşiyal sekresyonda kalınlaşma			Bilinmiyor
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Bulantı	Yaygın	Seyrek	Yaygın
	Kusma	Yaygın	Seyrek	Bilinmiyor
	Dispepsi	Yaygın		Bilinmiyor
	Flatulans	Yaygın		
	Karın ağrısı	Yaygın		Bilinmiyor
	Konstipasyon	Yaygın		
	Gastrointestinal kanama	Yaygın olmayan		



	Diyare	Yaygın		Bilinmiyor
	Ağız kuruluğu			Yaygın
	Mide yanması		Seyrek	
	Bağırsak hareketlerinde artma		Seyrek	
<b>Hepatobiliyer hastalıkları</b>	Hepatik disfonksiyon	Çok seyrek		
	Sarılık dahil hepatit			Bilinmiyor
	ALT üst sınırın üstünde	Çok yaygın		
	ALT üst sınırın 1.5 katı	Yaygın		
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları</b>	Deri döküntüsü	Seyrek		Bilinmiyor
	Kaşıntı	Seyrek		
	Ürtiker	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
	Alerjik ödem	Seyrek		
	Akut generalize eksantematöz püstülosiz	Seyrek		
	Eritema multiform	Seyrek		
	Stevens-Johnson sendromu	Seyrek		
	Toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)	Seyrek		
	Eksfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar			Bilinmiyor
	Fotosensitivite			Bilinmiyor
<b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Kas seğirmesi ve inkoordinasyonu			Bilinmiyor
	Kas zayıflığı			Bilinmiyor
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	Papiller nekroz	Bilinmiyor		
	Üriner retansiyon			Bilinmiyor
<b>Genel bozukluklar ve</b>	Halsizlik			Yaygın
	Göğüs sıkışması			Bilinmiyor

<b>uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	Ağız mukozasında geçici his azalması		Çok seyrek	
	Yüz ödemi	Yaygın		
	Periferik ödem	Yaygın olmayan		
	Ateş	Çok seyrek		
	Asteni	Çok seyrek		
<b>Cerrahi ve tıbbi prosedürler</b>	Post-tonsillektomi kanaması	Yaygın olmayan		
	Post-ekstraksiyon kanaması	Yaygın		

<sup>1</sup>Bronkospazm: Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülür

<sup>2</sup>Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erupsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15,5'inde pozitifdir.

<sup>3</sup>İmmun trombositopeni: Parasetamol ve parasetamol sülfat varlığında antikorlar trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptörlerine bağlanır. Parasetamol tedavisinin kesilmesi parasetamolün plasebo ve nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar ile karşılaştırıldığı 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında istenmeyen etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir. Parasetamol ile nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların karşılaştırıldığı 2100 hastayı kapsayan ikinci bir literatür taramasında parasetamol grubunda ilacın etkisinin yetersiz olması nedeniyle tedaviyi bırakma daha sık gözlenmiştir. Parasetamol tedavisi gören her 10 hastadan biri tedaviyi yarıda kesmiş, ayrıca her 15 hastadan biri ilacın etkisini yetersiz bulduğu için tedaviyi kesmiştir. NSAİİ'lar ile karşılaştırıldığında istenmeyen etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür. Klinik laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün istenmeyen etkileri ve laboratuvar değerlerindeki değişimler plasebonunkilerden farksız bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal değerlerdeki değişimler ilacın toksik dozlarda alındığını gösterir. İlaç toksik dozlarda alınmışsa aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotrasferaz (ALT) 24 saat içinde yükselmeye başlar ve 72 saat sonra doruğa erişir. Bunlardan herhangi birinin 1000 ünitenin üstüne yükselmesi hepatotoksisite için tanımlayıcıdır. Bunların yanı sıra bilirubin ve kreatinin yükselir, glukoz düşer. Arteriyel pH'nın 7,3'ün altına düşmesi, kreatininin 3.4 mg/dL'nin üstüne çıkması, protrombin zamanının 100 saniyeden fazla uzaması ve serum laktat düzeyinin 3.5 milimol/L'nin üstüne çıkması prognozun iyi olmadığını gösteren belirtilerdir. Parasetamolün advers ve toksik etkilerine karşı cinsiyet, ırk, boy, ağırlık, vücut yapısı, yaşam şekli ve yerine bağlı duyarlılık farkları bildirilmemiştir. Bunların dışında parasetamolün toksik etkilerine karşı duyarlılığı arttıran risk faktörleri ilaç etkileşimleri bölümünde yer almaktadır (Bkz. Bölüm 4.5).

6 yaşından küçük çocuklar, parasetamolün toksik etkilerine daha az duyarlıdır. Bunda glutasyon rezervlerinin ve detoksifikasyon hızının yüksek olmasının rolü olduğu ileri sürülmüştür.

Yaklaşık bir yıl süreyle parasetamolün günlük terapötik dozlarını alan bir hastada kronik hepatik nekroz bildirilmiştir ve daha kısa periyotlarla aşırı miktarların günlük alımı ile karaciğer hasarı rapor edilmiştir. Kronik aktif hepatiti olan bir hasta grubu üzerinde yapılan değerlendirme, uzun süredir parasetamol kullananların karaciğer fonksiyonundaki anormallikler bakımından farklılıklar ortaya koymamıştır ve ayrıca parasetamol kesildikten sonra hastalık kontrolünde iyileşme olmamıştır.

<sup>4</sup>Çocuklarda ve yaşlılarda nörolojik antikolinerjik etkiler ve paradoksal uyarı (örneğin, enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik) görülme olasılığı daha fazladır.

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### **Parasetamol:**

Parasetamol ile doz aşımını takiben gözlenen durumlarla ilgili deneyim, genellikle 24 ila 48 saat sonra karaciğer hasarına işaret eden klinik belirtilerin meydana geldiğini ve bunun 4 ila 6 gün sonra en yüksek düzeyine ulaştığına işaret etmektedir.

Parasetamol doz aşımı, karaciğer nakli ya da ölüme neden olabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Akut pankreatit genellikle hepatik fonksiyon bozukluğu ve karaciğer toksisitesi ile birlikte gözlenmiştir

Yetişkinlerde 10 gram üzerinde kullanılması halinde toksisite gelişme olasılığı vardır. Eğer risk faktörleri mevcutsa (Bkz. aşağıda verilmiştir), 5 gram veya daha fazla parasetamol alınması karaciğer hasarına neden olabilir.

##### *Risk faktörleri:*

Eğer hasta,

- Karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon, rifampisin, St. John's Wort (Sarı kantaron) veya karaciğer enzimlerini indükleyen diğer ilaçlarla uzun dönem tedavi görüyorsa

Veya

- Düzenli olarak önerilen dozların çok üzerinde etanol tüketiyorsa

Veya

- Glutasyon depleasyonu (örn. beslenme bozukluğu, sistik fibrozis, HIV enfeksiyonu, açlık, kaşeksi) olasılığı varsa

Aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrekdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle uzar. <sup>14</sup>C-aminopirinden sonra <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 ve belirtiler:*

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 zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir. Bu durum hepatomegali, karaciğer hassasiyeti, sarılık, akut karaciğer yetmezliği ve hepatik nekrozu içerebilir. Glukoz metabolizmasında anormallikler ve metabolik asidoz görülebilir. Kan bilirubini, hepatik enzimler, INR, protrombin zamanı, kan fosfat ve kan laktat değerlerinde artış olabilir. Ağır zehirlenmeler karaciğer yetmezliği, ensefalopati, hemoraji, hipoglisemi, serebral ödem ve ölüme kadar ilerleyebilir. Kasık ağrısı, hematüri ve proteinüri ile belirgin, akut tübüler nekrozla birlikte akut böbrek yetmezliği, karaciğer hasarı olmaksızın gelişebilir. Kardiyak aritmiler ve pankreatit raporlanmıştır.

#### *Tedavi:*

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için doz aşımı semptomları mevcut olmasa bile parasetamol aşırı dozu hemen tedavi edilmelidir. Bunun için intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekebilir.

Eğer doz aşımı 1 saat içinde olmuşsa aktif kömür ile tedavinin düşünülmesi gerekir. Oral alımı takiben 4. saatte veya daha sonra plazma parasetamol konsantrasyonunun ölçülmesi gerekir (daha önceki konsantrasyonlar güvenilir değildir).

Parasetamolün oral alımından sonraki 24 saate kadar N-asetilsistein ile tedavi kullanılabilir; bununla birlikte maksimum koruyucu etki, oral alımı izleyen 8. saate kadar elde edilir. Antidotun etkililiği bu süre sonrasında dik bir düşüş gösterir. İhtiyaç halinde hastaya, yaygın olarak kullanılan

dozaj planı doğrultusunda intravenöz N-asetilsistein verilmesi gerekir. Eğer kuma sorunu yoksa hastane dışındaki uzak b6lgelerde oral metionin uygun bir alternatif olabilir. Oral alımdan sonraki 24 saatin 6tesinde ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu ile başvuran hastaların kontrol6 konusunda NPIS ile g6r6ř6lmelidir.

### **Oksolamin sitrat:**

Literat6rde 600 mg alan 3,5 yaşındaki 6ocukta g6r6len baş d6nmesi ve renk solgunluğunun tedavisiz iyileştiği; 1300 mg alan 16 aylık 6ocukta g6r6len baş d6nmesi, kuma ve ajitasyonun sedatif ve analeptik tatbiki ile arızasız iyileştiği bildirilmiştir.

Antidotu yoktur. Erkense mide boşaltılır, semptomatik ve eliminasyonu 6abuklaştırıcı tedavi uygulanır.

### **Klorfeniramin maleat:**

*Semptomlar ve belirtiler:*

Klorfeniraminin tahmini letal dozu 25-50 mg/kg v6cut ağırlığı arasındadır. Sedasyon, SSS'nin paradoksal eksitasyonu, toksik psikoz, konv6lsiyonlar, apne, antikolinergic etkiler, distonik reaksiyonlar ve aritmilerin de dahil olduğu kardiyovask6ler kolaps doz aşımının semptom ve bulguları arasındadır.

*Tedavi:*

Kalp, solunum, b6brek ve karaciğer fonksiyonları ile sıvı ve elektrolit dengesine 6zellikle dikkat edilerek, semptomatik ve destekleyici 6nlemler alınmalıdır.

Oral yolla doz aşımı meydana gelmişe, eğer aktif k6m6re bir kontraendikasyon yoksa ve y6ksek doz hadisesi yakın zamanda meydana gelmişe (tedavi eğer ilk 1 saat i6inde verilebilirse maksimal etki sağlanır) aktif k6m6r ile tedavi değerlendirilmelidir.

Hipotansiyon ve aritmi dikkatlice tedavi edilmelidir. SSS konv6lsiyonları i.v. diazepam ile tedavi edilebilir. Ciddi vakalarda hemoperf6zyon kullanılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK 6ZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik 6zellikler**

Farmakoterap6tik grup: Analjezik-antipiretik (parasetamol), Sistemik antihistaminik (klorfeniramin maleat) ve Antit6ssif (oksolamin sitrat) kombine

ATC Kodu: R05X

### **Etki mekanizması:**

Parasetamol

Parasetamol, analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamol6n terap6tik etkilerinin, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu d6ř6n6lmektedir. Parasetamol6n periferik siklooksijenaza oranla santral siklooksijenaz 6zerine

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 hücrel peroksitler içermesi ve bu hücrel peroksitlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

**Klorfeniramin maleat**

Klorfeniramin kuvvetli bir antihistamin (H1-antagonisti)'dir. Antihistaminikler, dokulardaki histamin H1-reseptör bölgelerinin kompetitif geriye döndürülebilir blokaj ile vücuttaki histaminin etkilerini azaltır veya ortadan kaldırır. Klorfenamin ayrıca antikolinergik aktiviteye sahiptir.

Antihistaminikler; histamin, prostaglandinler ve lökotrienlerin salımını engellemede rol oynarlar ve inflamatuvar medyatörlerin migrasyonunu engelledikleri gösterilmiştir. Klorfeniraminin bir diğer etkisi ise düz kaslarda histaminin inhibisyonu ve buna bağlı olarak kapiller geçirgenliğin azaltılması, bunun da sonucunda alerji, anafilaksi gibi hipersensitivite reaksiyonlarındaki ödem ve kabarıklığın azalmasıdır.

**Oksolamin sitrat**

Oksolamin, antiinflamatuvar etkide bir ajandır. Öksürük, genellikle solunum yolları mukozasının enflamasyonu ve tahrişi sonucu ortaya çıkan bir belirtidir. Öksürüğü semptomatik olarak kesmekle esas tedavi yapılmış olmaz.

Oksolamin, solunum yolları mukozasının enflamasyonu ile birlikte ona bağlı ateş, ağrı ve spastik iritasyonu ortadan kaldırır, mukolitik etkisi ile sekresyonları sulandırır. Sonuç olarak öksürüğü sebebi ile birlikte tedavi eder.

Etkisinin periferik olmasından dolayı oksolamin, merkezi öksürük kesicilere has yan etkilere (kabızlık, solunum depresyonu, baş dönmesi, sersemlik, alışkanlık) sebep olmaz; siliyer hareketleri inhibe etmez.

Tolerans çok iyidir ve tedavi marjı geniştir; tedavi dozundan çok yüksek dozlarda dahi yan etkilere ve toksik reaksiyonlara sebep olmaz.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Parasetamol**

#### Emilim:

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince bağırsaklardan pasif difüzyon ile olur. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonu formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında meydana gelir. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımda tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımının uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral

biyoyararlanım 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yaklaşık %90'a yükselir.

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1.5-2.5 saat arasındadır. Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Çocuklarda (3-10 yaş) ve yenidoğanlarda (0-2 gün) parasetamolün başlıca metaboliti parasetamol sülfattır.

#### 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.

Parasetamolün total eliminasyon hızı açısından çocuklarla erişkinler arasında yaşla ilişkili bir farklılık yoktur.

#### Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

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

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Renal yetmezlikte farmakokinetik: 2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonu ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Hepatik yetmezlikte farmakokinetik: Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık %75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutatyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalığında önerilen dozlarda alındığında 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 düşünülmektedir. 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 glukuronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

## **Klorfeniramin maleat**

### Emilim:

Etki 30 dakikada gelişir maksimal konsantrasyona 1-2 saat içerisinde ulaşır. Etki 4-6 saat sürer. Yarılanma ömrü 12-15 saattir.

### Dağılım:

Dolaşımda bulunan klorfeniraminin %70'i proteinlere bağlı haldedir.

Klorfeniramin vücutta, santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, geniş oranda dağılır.

### Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Karaciğerde belirgin oranda ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. Klorfeniraminin farmakokinetiğinde belirgin bireysel farklılıklar bulunmaktadır; yarı ömrü 2-43 saat arasında bildirilmiştir.



Klorfeniramin yüksek oranda metabolize edilir. Metabolitleri desmetil ve didesmetil klorfeniramindir. Değişmeyen ilaç ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır.

### **Oksolamin sitrat**

#### Emilim:

Ağız yoluyla verildiğinde absorpsiyondan sonra antitüssif etkisini 1 saat içinde gösterir ve bu etki 3-4 saat sürer.

#### Dağılım:

Oral yolla verildiğinde absorpsiyondan sonra vücut dokularına dağılır. Özellikle bronş mukozasına nüfuz ederek afferent sinir uçlarında anestezi oluşur ve impuls iletimini azaltır.

#### Biyotransformasyon:

Hidrolitik ayrışım ile dietilamin ve nötral bir türeve metabolize olur. İlacın bir kısmı değişmemiş molekül olarak vücuttan atılır.

#### Eliminasyon:

İdrarla vücuttan atılan ilacın %10'u değişmemiş molekül şeklindedir, %0,6'sı ise nötral türevler ve hidrolizle oluşan dietilamin şeklindedir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

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

#### **Parasetamol**

Parasetamole ait elde edilmiş klinik dışı güvenlilik verileri, önerilen dozaj ve ürün kullanımı açısından önemli bulgulara işaret etmemiştir.

Parasetamol erişkin sıçanlarda oral uygulama ardından hafif toksisite saptanmıştır. Yavru sıçanlarda ise hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olması nedeniyle daha toksik bulunmuştur. Akut toksisite belirtileri kusmaya neden olmuştur. Kronik uygulamada kilo artışında azalma, diürez, asidüri ve dehidratasyon ve enfeksiyona duyarlılık gibi etkiler gözlenmiştir.

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

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.

### **Oksolamin sitrat**

Çeşitli hayvan türleri üzerinde yapılan toksikolojik çalışmalar, oksolaminin iyi tolere edildiğini; teratojenik veya mutajenik etkiler oluşturmadığını göstermiştir. Test edilen çeşitli hayvan türlerinde oral LD50 değerleri, 650-2500 mg/kg arasındadır.

### **Klorfeniramin maleat**

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Sodyum benzoat (E211)

Monopropilen glikol (E1520)

Gliserin

Sorbitol (E420)

Povidon

Sitrik asit monohidrat (E330)

Sodyum siklamat

Sakkarin sodyum (E954)

Ponsa 4R (E124)

Çilek aroması

Muz aroması

Saf su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Açıldıktan sonra buzdolabında muhafaza edilmelidir.

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

Emniyet halkalı HDPE kapak ile kapatılmış, 100 ml'lik bal renkli cam şişe, 10 ml'lik kaşık ölçek ile karton kutuda.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ad :Biofarma İlaç San.ve Tic. A.ř.  
Adres :Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156  
Sancaktepe/İstanbul  
Telefon :(0216) 398 10 63  
Faks :(0216) 398 10 20

### **8. RUHSAT NUMARASI**

202/36

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

İlk ruhsat tarihi: 29.04.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**