KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CETAFLU FORTE® 650 mg/10 mg/4 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet
Parasetamol..... 650 mg
Fenilefrin hidroklorür.....10 mg
Klorfeniramin maleat..... 4 mg
içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Mavi renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CETAFLU FORTE, grip ve soğuk algınlığına bağlı aşağıdaki semptomların tedavisinde kullanılır:

- nazal ve sinüs konjesyonu
- burun akıntısı ya da burun tıkanıklığı
- hapşırık
- kaşıntılı burun ya da boğaz
- minör boğaz iritasyonuna bağlı öksürük
- boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı ve sinüs ağrısı gibi minör ağrılar
- ateş

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi
12 yaşın üzerindeki çocuklar ve yetişkinlerde:
Her 4-6 saatte 1 tablet kullanılır.

Maksimum günlük doz: Günde 6 tabletten fazla kullanılmamalıdır.

Minimum doz intervali: En az 4 saat arayla kullanılmalıdır.

5 günden uzun süreli kullanılmamalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gereklidir (3 tablet).

Uygulama şekli
Oral yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda CETAFLU FORTE kullanmadan önce doktora danışılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu kısıtlama CETAFLU FORTE'un parasetamol ve klorfeniramin içeriğinden kaynaklanmaktadır. (Bkz. Bölüm 4.4)
Böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR <60 ml/dk) CETAFLU FORTE kullanmadan önce doktora danışılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda bu kısıtlama CETAFLU FORTE'un parasetamol ve klorfeniramin içeriğinden kaynaklanmaktadır. (Bkz. Bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon
CETAFLU FORTE, 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon
CETAFLU FORTE, ihtiyaca göre her 4–6 saatte 1 tablet kullanılır.
Maksimum günlük doz: Günde 3 tabletten fazla kullanılmamalıdır.
Minimum doz intervali: En az 4 saat arayla kullanılmalıdır.

Diğer
Alkol alan kişilerde günlük alınan parasetamol dozunun 2 g'ı aşmaması gereklidir (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
CETAFLU FORTE alkolle birlikte kullanılırsa karaciğer hasarına neden olabileceğinden ilacın kullanımı süresince alkol alınmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

CETAFLU FORTE, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeler veya diğer adrenerjik ilaçlara veya içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) kullanan ya da son iki hafta içinde kullanmış olan hastalar (Bkz.Bölüm 4.5)
- Trisiklik antidepresan kullanan hastalar (Bkz.Bölüm 4.5)
- Beta bloker kullanan hastalar (Bkz.Bölüm 4.5)
- Diğer sempatomimetik ilaçları (dekonjestanlar, tatlandırıcılar ve amfetamin benzeri ilaçlar) kullanan hastalar (Bkz.Bölüm 4.5)

- Feokromositoma
- Şiddetli kalp-damar, karaciğer (Child-Pugh kategorisi > 9) veya böbrek hastalığı
- Hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklar
- Hipertiroidi
- Koroner arter hastalığı
- Miksiyon sonrası mesanede bir miktar idrarın kaldığı, prostat adenomu
- Mesane boynunda obstrüksiyon
- Piloroduodenal obstrüksiyon
- Stenoz yapan peptik ülser
- Akciğer hastalıkları (astım dahil)
- Dar açılı glokom
- G-6PD (glukoz-6-fosfat dehidrojenaz) eksikliği
- Epilepsi
- Diabetes Mellitus
- Gebelik ve laktasyon (Bkz. 4.6. Gebelik ve laktasyon)
- 12 yaşın altındaki çocuklarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur. Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hastalığına neden olabilir. Alkolik karaciğer hastalarında 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/dk) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

- Diğer öksürük ve soğuk algınlığı, dekonjestanlar ya da antihistaminler ile birlikte kullanımında kaçınılmalıdır
- Önerilen doz aşılmamalı veya ardarda 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.**
- **Parasetamol içeren ilaçların CETAFLU ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Parasetamol içeren başka ilaçlarla birlikte kullanımı doz aşımında neden olabilir. Parasetamol doz aşımı sonuçları karaciğer nakli ya da ölüme kadar varabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Parasetamol içeren ve ağrı kesici, ateş düşürücü, grip ve nezle semptomlarını giderici ya da uykuya yardımcı ilaçlar ile birlikte kullanılması önerilmez.**

- **Parasetamol erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.**
- **Parasetamolün alkolle birlikte kullanılması karaciğer hasarına neden olabileceğinden bu ürün kullanılırken alkollü içecekler içilmemelidir.**
- Orta düzeyde alkol ile eş zamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisite riskinde artışa yol açabilir. **Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gereklidir.**
- Alkol bağımlılarında parasetamol dikkatli kullanılmalıdır.
- **CETAFLU FORTE, karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilecek diğer ilaçları alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.**
- **Geri dönüşümsüz ciddi karaciğer hasarına neden olabilir.**
- **Parasetamol akut yüksek dozda karaciğer toksisitesine neden olur.**
- 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 generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.
- Şiddetli böbrek yetmezliği ve sepsis gibi ciddi hastalığı olan hastalarda veya uzun süre terapötik dozda parasetamol veya parasetamol ve flukloksasilin kombinasyonu ile tedavi edilen malnütrisyonlu ya da glutatyon eksikliğinin diğer kaynaklarına (örn. kronik alkolizm) bağlı hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz (HAGMA) vakaları bildirilmiştir. Piroglutamik asidoza bağlı HAGMA şüphesi varsa, parasetamolün derhal kesilmesi ve yakın takip yapılması tavsiye edilir. İdrar 5-oksoprolin ölçümü, birden fazla risk faktörü olan hastalarda HAGMA'nın altında yatan nedenin piroglutamik asidoz olduğunu belirlemek için yararlı olabilir.
- Bir yıl boyunca günlük terapötik parasetamol dozları alan bir hastada hepatik nekroz ve daha kısa süreli olarak aşırı doz kullanan bir hastada karaciğer hasarı bildirilmiştir.
- 12–48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir ve protrombin zamanı uzayabilir. Ancak klinik semptomlar dozun alınmasından 1–6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.
- **Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.**
- Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.
- Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi arttıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçları eş zamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa neden olabilir.

- Sepsis gibi glutatyon eksikliği olan hastalarda, parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini artırabilir. Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini artırabilir. Metabolik asidoz belirtileri şunlardır:
  - Derin, hızlı ve zorlanarak nefes alıp vermek
  - Mide bulantısı ve kusma
  - İştahsızlık
- **Glutatyon seviyesi azalmış, düzenli alkol kullanan, anoreksik, düşük vücut kütle indeksi olan ya da beslenme yetersizliği olan kişilerde karaciğer fonksiyon bozukluğu/hasarı tespit edilmiştir. Bu durumlar mevcutsa dikkatli kullanılmalıdır.**
- Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.
- Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz 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. Bu nedenle, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.
- Miyokardın sempatomimetik ilaçlara karşı duyarlılığını artıran anesteziklerin kullanıldığı durumlarda fenilefrin içeren preparatlar kullanılmamalıdır.
- Ameliyatlarda, halojenli anestezikler kullanılması durumunda, hipertansif kriz riski artacağından CETAFLU ile tedaviyi birkaç gün önce durdurmak tavsiye edilir.
- Fenilefrinin olası vazokonstriktif etkisi nedeniyle, kardiyovasküler hastalığı olan 70 yaşın üstündeki hastalarda dikkatli olmak gerekir.
- Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- Renal yetmezlik
- Hepatik yetmezlik
- Akut hepatit
- Kronik malnutrisyon ve dehidrasyon
- Kardiyovasküler sistem hastalıkları
- Bronşit, bronşektazi
- Bronşiyal astım
- Serebral ateroskleroz
- Oklüzif vasküler hastalık (ör. Raynaud fenomeni)
- Diabetes Mellitus
- Hemolitik anemi
- Hipertansiyon
- İdiyopatik ortostatik hipotansiyon
- Prostat hipertrofisi, üriner retensiyon yatkınlığı olabilir.
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- CETAFLU FORTE, 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.
- 5 günden uzun süreli kullanılmamalıdır. Tedavi kesilmelidir ve doktora danışılmalıdır. Akut alevlenmeler dışında fenilefrin kronik rinit tedavisinde kullanılmamalıdır.

Aşağıdaki durumlarda doktora danışılmalıdır:

- Astım, amfizem ya da kronik bronşit gibi nefes alma problemleri varsa
- Klorfeniramin alkolün etkilerini artırabilir ve bu nedenle birlikte kullanımında kaçınılmalıdır.
- Semptomlar 3-5 gün içinde düzelmezse ya da eşlik eden yüksek ateş varsa, ateş 3 günden uzun sürmüşse, kurdeşen ya da inatçı baş ağrısı varsa Bunlar daha ciddi bir durumun işareti olabilir.
- Fenilefrin, profesyonel sporcular için doping testlerinde yanlış pozitif sonuç verebilir.

Aşağıdaki ilaçları kullanan hastalar CETAFLU FORTE kullanırken dikkatli olmalıdılar:

o betablokerler ya da diğer antihipertansifler

o trisiklik antidepresanlar (TCAs)

o digoksin ve kardiyak glikozitler

o ergo alkoloitleri (ör. ergotamin ve metilserjit)

o diğer sempatomimetikler (dekonjestanlar, tatlandırıcılar ve amfetamin benzeri ilaçlar)

o sedasyona neden olan, anksiyolitik ve hipnotikler gibi ilaçlar sedatif etkilerde artışa neden olabilir.

o çocuklarda ve yaşlılarda nörolojik antikolinerjik etkilerin ve paradoksikal eksitasyon (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik) görülme olasılığı daha yüksektir. Konfüzyonlu yaşlı hastalarda kullanımında kaçınılmalıdır.

• CETAFLU FORTE metilparahidroksibenzoat içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ürün içeriğindeki her bir maddenin neden olabileceği ilaç etkileşimleri iyi bilinmektedir ve aşağıda listelenmiştir. Bunların kombine kullanım yoluyla değişebileceğine dair bir işaret yoktur.

<u>Parasetamol</u>

Parasetamolün ilaç-ilaç etkileşimleri genellikle minördür ve ancak, diğer ilacın terapötik indeksi düşük (örneğin varfarin ve kumarin) ya da antikonvülsif ilaç olması durumunda önem kazanır.

Parasetamolün non steroidal antienflamatuar ilaçlarla (NSAİ) birlikte kullanılması, NSAİ'ların böbreklerdeki olumsuz etkilerini arttırabilir.

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 ile, kafein ve opiatlar gibi diğer analjezikler arasında farmakodinamik etkileşimler bulunmuştur.

Probenesid, parasetamolün metabolizmasını engeller. Birlikte kullanan hastalarda parasetamol dozu azaltılmalıdır.

Güncel veriler, parasetamolün hepatotoksisitesinin fenobarbital, fenitoin veya karbamazepin gibi antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanıldığında artmadığını desteklemektedir.

Tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisin ve isoniazid, parasetamolün karaciğer üzerindeki toksik etkisini artırır.

Parasetamol ve zidovudinin özellikle kronik tedavi süresince birlikte kullanılması nötropeni insidansında artışa yol açabilir. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol zidovudin ile birlikte alınmamalıdır.

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

Hepatotoksik maddeler parasetamol akümülasyonunu ve doz aşımı olma riskini arttırabilir. Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin ve izoniyazid gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla eşzamanlı kullanımı karaciğer hasarı riskini arttırabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

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

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

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. Benzer şekilde domperidon parasetamolün absorbsiyon hızını arttırabilir.

Parasetamol, lamotrijin karaciğerde metabolizmasını olası indüklemesine bağlı olarak biyoyararlanımını azaltarak etkisinde azalmaya neden olabilir.

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperion ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir. Kolestramin bir saat sonra verilmelidir.

Parasetamol, flukloksasilin ile eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır, çünkü eş zamanlı kullanımın, özellikle risk faktörleri olan hastalarda, piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

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

Parasetamol fosfotungstik ürik asit testlerini etkileyebilir.

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyon için etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Fenilefrin hidroklorür
CETAFLU FORTE, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) (maklobemid dahil) kullanan ya da son iki hafta içinde kullanmış olan hastalar için kontrendikedir. Fenilefrin, MAOI'lerin etkisini potansiyalize ederek hipertansif krizi tetikleyebilir.

Fenilefrinin diğer sempatomimetik ilaçlarla ya da trisiklik antidepresanlarla (amitriptilin gibi) birlikte kullanımı kardiyovasküler yan etki riskini arttırabilir.

Fenilefrin, betablokerlerin ve diğer antihipertansif ilaçların (debrisokin, guanetidin, rezerpin, metildopa gibi) etkinliğini azaltabilir. Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler yan etkiler artabilir.

Fenilefrin ile digoksin ve diğer kardiyak glikozitlerin birlikte kullanımı, düzensiz kalp atışı ya da kalp krizi riskini arttırabilir.

Fenilefrin ile ergo alkoloitlerinin (Ergotamin ve metilserjit) ile birlikte kullanımı ergotizm riskini arttırabilir.

Fenilefrin; monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri (maklobemid dahil), alfa- ve beta-blokerler ve antihipertansifler (debrisokin, guanetidin, rezerpin), fenotiyazin tipi antihistaminler (örneğin prometazin), bronkodilatör sempatomimetikler, trisiklik antidepressanlar (örneğin imipramin, amitriptilin), guanetidin ya da atropin, dijitalis, Rauwolfia alkaloidleri, indometazin, metildopa, diğer santral sinir sistemi uyarıcıları ve olasılıkla teofilinle etkileşime girebilme potansiyeline sahiptir.

Oksitosik ilaçlarla birlikte kullanılan fenilefrinin pressör etkisinin arttığı, bazı genel anestetiklerle birlikte kullanılan fenilefrinin ender de olsa aritmi riski oluşturduğu bildirilmiştir. İntravenöz ergo alkaloidi (Ergotamin ve metilserjit) kullanan hastalarda kan basıncının aşırı yükselme olasılığı vardır. Digoksin ve kardiyak glikozitler düzensiz kalp atışı

ve kalp krizi riskini arttırır.

Klorfeniramin maleat

Klorfeniramin gibi antihistaminler, barbitüratlar, opioid analjezikler, antikonvülsanlar, antidepresanlar (trisiklik ve MAOI), diğer antihistaminler, antiemetikler, antipsikotikler, anksiyolitikler, hipnotikler, alkol ve diğer santral sinir sistemi (SSS) depresanlarının (sempatomimetikler, antidepresanlar) etkilerini artırabilir.

Atropin, trisiklik antidepresanlar ve MAO inhibitörlerinin antimuskarinik etkilerini arttırabilir.

Klorfeniramin antikolinerjik aktiviteye sahip olduğundan, antikolinerjik etkiler (ör. Bazı psikotrop ilaçlar, atropin ve üriner inkontinens tedavisinde kullanılan ilaçlar) bu ilaçlar artabilir. Bunun sonucunda taşikardi, ağız kuruluğu, gastrointestinal rahatsızlıklar (ör.kolik), üriner retensiyon ve baş ağrısı görülebilir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

CETAFLU FORTE'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi için çalışma bulunmamaktadır. Yine de çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Parasetamol plasentayı geçer ve fötal dolaşımda maternal dolaşımdakine benzer düzeylere ulaşır. Gebe kadınlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar önerilen dozlarda oral parasetamol kullanımına bağlı olumsuz etkisi olduğunu göstermemektedir. Oral uygulama ile yapılan üreme çalışmaları herhangi bir malformasyon ya da fetotoksisite (bkz. 5.3) belirtisi göstermemiştir. Normal kullanım şartlarında, parasetamol gebelik süresince yarar-risk oranı değerlendirilerek kullanılabilir.

Fenilefrinin gebe kadınlarda kullanımına ait data sınırlıdır. Fenilefrin kullanımı ile birlikte uterus üzerine vazokonstriksiyon ve uterus kan akışının azalması sonucu fetal hipoksi görülebilir. Gebelik sırasında fenilefrin kullanımından kaçınılmalıdır.

Klorfeniraminin hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Bununla birlikte kontrollü klinik çalışmaların

olmamasına bağlı olarak gebelik sırasından klorfeniramin kullanımından kaçınılmalıdır. CETAFLU FORTE'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CETAFLU FORTE, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Parasetamol, önerilen dozlarda anne sütüne geçmekle birlikte klinik oranda anlamlı miktarda değildir. Emziren annelerdeki farmakokinetik bir çalışmada 650 mg'lık dozun %1'inden azı anne sütünde saptanmıştır. Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da bulunmuştur. Bu nedenle emziren anne tarafından terapötik dozların alınması bebek üzerinde bir risk oluşturmaz.

Fenilefrin anne sütüne geçebilir. Emzirme döneminde fenilefrin kullanımından kaçınılmalıdır.

Klorfeniramin maleat anne sütüne önemli miktarda geçer; bu düzeyde ilacın bebek için zararlı etki oluşturduğu bilinmemekle birlikte beraber kullanılmaması önerilir. Klorfeniramin maleat ve diğer antihistaminikler laktasyonu inhibe edebilir.

Emzirme döneminde fenilefrin kullanımından kaçınılmalıdır.

CETAFLU FORTE gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (Fertilite)
Parasetamol ile hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerindeki etkisini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların fertilite üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle birlikte kesin sonuca varılamamıştır. Klorfeniramin ile preklinik çalışmalar, tedavi edici dozlarda fertilite üzerine zararlı bir etkisi olduğunu göstermemiştir.

Fenilefrin ile üreme toksikolojisi üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır.

CETAFLU FORTE'un üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışma yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
CETAFLU FORTE, uyuşukluğa, baş dönmesi, bulanık görüş ve psikomotor bozukluğa neden olabilir. Bu durum araç ve makine kullanma yeteneği üzerine ciddi etki edebilir. Bu nedenle hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Uyku hali, sedatifler, trankilizanlar ve alkollü içeceklerin kullanımıyla artabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Uyuşukluk, sersemlik, ağız veya boğaz kuruluğu, baş ağrısı, uykusuzluk, irritabilite ve asabiyet, taşikardi ve palpitasyonlar, en sık bildirilen yan etkilerdir. Özellikle çocuklarda, bazen huzursuzluk ve uyku bozuklukları ortaya çıkabilir.

Kabızlık, ishal veya şişkinlik dahil gastrointestinal bozukluklar görülebilir; bulantı ve kusma bildirilmiştir.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

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)

Parasetamol

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Çok miktarda alındığında anemi, methemoglobinemi, uzun süreli kullanımda hemolitik anemiye bağlı trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi kan sayım değişiklikleri

Bu yan etkiler parasetamol ile neden-sonuç ilişkisi içinde değildir.
Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anaflaksi
Çok seyrek: Lyell sendromu
Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: Yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz

Parasetamol kullanan risk faktörleri olan hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz vakaları gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bu hastalarda düşük glutatyon düzeyinin bir sonucu olarak piroglutamik asidoz meydana gelebilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi
Bilinmiyor: Santral sinir sistemi stimülasyonu, ensefelopati, insomia, tremor

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri
Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Çok seyrek: Aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçlara karşı duyarlılığı olan hastalarda bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon
Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama
Seyrek: İshal

Hepatobilier hastalıklar
Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk, karaciğer enzimlerinin yükselmesi
Çok seyrek: Hepatik disfonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Ürtiker ve diğer deri döküntüleri, kaşıntı, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)
Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir. Uzun süreli uygulamada papiler nekroz bildirilmiştir.

Asetilsalisilik asiti tolere edemeyen hastalar (örneğin astım hastaları), yaygın olarak (%5-10) parasetamole reaksiyon gösterebilir.

Fenilefrin hidroklorür
Fenilefrinle yapılan klinik çalışmalarda gözlenen en yaygın advers olaylar aşağıda belirtilmiştir.

Endokrin hastalıkları
Bilinmiyor: Fenilefrinin sempatomimetik etkisine bağlı ilave advers etkiler görülebilir. Bunlar kan basıncının (özellikle hipertansif hastalarda) yükselmesi, refleks bradikardi, midriazis (glokom üzerine etki ile), metabolik fonksiyonun endokrin ve diğer düzenleyicileri üzerindeki etkileri içerebilir.

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Sinirlilik
Bilinmiyor: İrritabilite, huzursuzluk ve heyecanlanma

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: İnsomnia, baş ağrısı, baş dönmesi

Kardiyak hastalıkları
Yaygın: Kan basıncının (özellikle hipertansif hastalarda) yükselmesi
Bilinmiyor: Rrefleks bradikardi

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı, kusma
Pazarlama sonrasında tanımlanan advers olaylar aşağıda tanımlanmıştır. Bu advers olayların sıklığı bilinmiyor fakat büyük olasılıkla seyrek olduğu düşünülmektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Aşırı duyarlılık, alerjik dermatit, ürtiker

Göz hastalıkları
Seyrek: Midriyazis, akut açılı glokom (kapalı açılı glokomu olanlarda görülmesi daha olasıdır.)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Raş
Bilinmiyor:Diğer sempatomimetiklerle oluşabilecek çapraz duyarlılığın dahil olduğu hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Taşikardi, palpitasyon

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Seyrek: Dizüri, üriner retansiyon, bu daha çok mesane çıkış obstrüksiyonuyla meydana gelir, prostatik hipertrofi gibi.

Fenilefrin kap atım hızında hafif bir artışa yol açabilir. Nadiren baş dönmesi, baş ağrısı, hipertansiyon ve huzursuzluk bildirilmiştir.

Miksiyon başlangıcında zorlanma ve damla, ağrılı idrar yapma bildirilmiştir.

Klorfeniramin maleat

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık, alerjik reaksiyonlar, anjiyoödem

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Anemi, hemolitik anemi, methemoglobinemi, trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, agranülositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar
Seyrek: Depresyon, kabuslar, insomnia
Bilinmiyor: Konfüzyon, eksitasyon, irritabilite, paradoksikal eksitasyon (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik)

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: sedasyon, uyku hali
Yaygın: Dikkat dağınıklığı, anormal koordinasyon, baş dönmesi, baş ağrısı
Bilinmiyor: Çocuklarda paradoksikal eksitasyon, yaşlılarda konfüzyonal psikoz
Seyrek: İritabilite, konsantre olamama

Göz hastalıkları
Yaygın: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Taşikardi, palpitasyon, aritmi, hipotansiyon

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Hipotansiyon

Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Bilinmiyor: Bronşial sekresyonda kalınlaşma

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu
Bilinmiyor: Kusma, dispepsi, karın ağrısı, diyare

Hepato-biliyer hastalıkları
Seyrek: Sarılık dahil hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Ürtiker, eksfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar, fotosensitivite, raş

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Kas seyirmesi ve inkoordinasyonu, kas zayıflığı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Halsizlik
Seyrek: Göğüs sıkışması

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Parasetamol

Parasetamolü 10 g'dan fazla alan yetişkinlerde karaciğer hasarı olasılığı yüksektir. 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 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. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesi ile birlikte 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 parasetamol doz aşımından sonraki 24 saat içinde solgunluk, bulantı, kusma ve anoreksi şeklindedir. Abdominal ağrı, 24 ila 48 saatte görülemeyen ve bazen ilacın alımını takiben 4 ila 6 gün görülmeyen karaciğer hasarının ilk göstergesi olabilir. Karaciğer hasarı genellikle ilaç alımını takiben maksimum 72-96 saatlerde görülür. Glukoz metabolizması anormallikleri ve metabolik asidoz ortaya çıkabilir. Akut renal yetmezlik ve akut tubuler nekroz şiddetli karaciğer hasarı olmasa bile gelişebilir. Kardiyak aritmi ve pankreatit raporlanmıştır.

Parasetamol ile doz aşımı karaciğer hasarı, ensefalopati, koma ve ölüme neden olabilir.

Özellikle yaşlılarda, küçük çocuklarda, karaciğer hastalarında, kronik alkolizmde, kronik malnutrisyon hastalarında ve enzim indükleyici alan hastalarda zehirlenme riski vardır.

Tedavi: 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. Akut doz aşımında parasetamol, hepatotoksik etki gösterebilir, karaciğer nekrozuna bile neden olabilir. Karaciğer hasarı genellikle aşırı doz alımını takiben maksimum 72–96 saatte gerçekleşir. Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye 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 doz aşımından 48 saat sonrasına kadar yararlıdır. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjuge edilmişse metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle hepatotoksisite 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-asetil sistein 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.
Aktif kömür uygulaması ve dolaşım ve solunumun izlenmesi yararlı olabilir. Konvülsiyon durumunda diezepam uygulanabilir.

Fenilefrin hidroklorür
Semptomlar: Özellikle çocuklarda olmak üzere ajitasyonun izlediği uyku hali, görme bozuklukları, bulantı, kusma, baş ağrısı, dolaşım bozuklukları, koma, konvülsiyonlar, davranış değişiklikleri, hipertansiyon ve bradikardi, antihistaminiğin parasempatolitik etkisiyle fenilefrinin sempatomimetik etkisinin karşılıklı olarak güçlenmesine bağlı olarak görülebilen semptomlardır.

Fenilefrinin doz aşımı advers reaksiyonlar altında listelenen etkilerle benzerdir. Ek semptomlar hipertansiyon ve olası refleks bradikardisini içerebilir. Ciddi olgularda konfüzyon, halüsinasyonlar, nöbetler ve aritmiler meydana gelebilir.
Bununla birlikte ciddi fenilefrin toksisitesi yaratmak için gerekli miktar parasetamolle ilişkili toksisiteye neden olan miktarlardan daha fazla olacaktır.

Tedavi: Tedavi klinik olarak uygun olmalıdır. Tedavi erken gastrik lavaj ve semptomatik ve destekleyici önlemleri kapsar. Hipertansif etki fentolamin gibi alfa bloke edici ilaçlarla tedavi gerektirir. Konvülsiyon olması durumunda diazepam uygulanabilir.

Klorfeniramin maleat
Semptomlar: Sedasyon, SSS paradoksal stimülasyonu, toksik psikoz, 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 absorbsiyonu 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: Sistemik kullanım için nazal dekonjestanlar, sempatomimetikler, fenilefrin kombinasyonları
ATC kodu: R01BA53

Parasetamol etkin bir ağrı kesici ve ateş düşürücüdür. 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 peroksidler içermesi ve bu hücresel peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir. Trombosit agregasyonunu inhibe etmez, protrombin cevabını ve hemostazı etkilemez.

Periferal prostaglandin inhibisyonu prostaglandinlerin gastrointestinal

Fenilefrin hidroklorür, başlıca alfa adrenerjik reseptörler üzerine direkt etkisi olan sempatomimetik bir maddedir. Bir nazal dekonjestan olarak terapötik dozlarda kalpte beta adrenarjik reseptörler üzerine ve santral sinir sistemi üzerine önemli bir stimülan etkisi olmadan üst solunum yolu mukozalarındaki şişkinliği giderir, vazokonstriktör etkisi ile burun ve sinüslerdeki tıkanıklıkları hafifletir.

Klorfeniramin maleat; H1-reseptörleri üzerine etkili antihistaminik (antiallerjik) bir madde olup, solunum yolu bozuklukları ile birlikte başlıca alerjik semptomlarda rahatlama sağlar. Kılcal damarlardaki geçirgenliği azaltarak burun akıntısı, aksırma, gözde sulanma ve kaşıntı gibi belirtileri giderir. Ilımlı sedasyona neden olabilir ve ayrıca antimuskarinik aktiviteye sahiptir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Parasetamol

Genel özellikler

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince barsaklardan olur.

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 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. Parasetamol plasentaya ve anne sütüne geçer; ancak 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 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'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın % 5'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 1-3 saattir.

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.

Fenilefrin hidroklorür
Emilim: Monoaminoksidazlar nedeniyle gastrointestinal sistemden düzensiz emilir.

Dağılım: Oral yoldan alındığında nazal konjestan olarak etkinliğini korur, ilaç dağılımı sistemik dolaşım aracılığıyla nazal mukozanın vasküler tabakasına dağılır. Pik plazma değerlerine 45 dk – 2 saat arasında ulaşılır. Dağılım hacmi (V_d) başlangıç: 26-61; kararlı

durum dağılım hacmi (V_{dss}) 184-543 L (ortalama: 340 L)

Biyotransformasyon: Fenilefrin ilk başta barsak ve karaciğerde monoaminoksidaz tarafından metabolize edilir. İlk geçiş etkisine uğraması nedeniyle sınırlı oral biyoyararlanıma sahiptir.

Eliminasyon: Fenilefrin başlıca inaktif metabolitleri halinde idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü alfa fazı yaklaşık 5 dk ve terminal faz 2-3 saattir.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Veri mevcut değildir.

Klorfeniramin maleat

Emilim: Klorfeniramin, mide-barsak 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. Akciğerler, böbrekler, karaciğer ve beyin tarafından yoğun bir şekilde alındığı gösterilmiştir. Oral kullanımı takiben dağılım hacmi 7.0 L/kg olarak bildirilmiştir.

Biyotransformasyon: Karaciğerde belirgin oranda ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. Klorfeniramin yüksek oranda metabolize edilir. Metabolitleri desmetil ve didesmetil klorfeniramindir. Biyotransformasyonun 4–6 saat sürdüğü raporlanmıştır. Bu süre farmakokinetik parametrelerden tahmin edilenden daha kısadır. Çocuklarda, daha hızlı ve yaygın emilim, daha hızlı klerens ve daha kısa bir yarılanma ömrü bildirilmiştir.

Eliminasyon Klorfeniraminin farmakokinetiğinde belirgin bireysel farklılıklar bulunmaktadır (idrar metabolitinin atılmasında 2 ila 5 kat fark); yarı ömrü 2-43 saat arasında olmasına karşın ortalama 4–6 saat sürdüğü bildirilmiştir. Değişmeyen ilaç ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum: Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

CETAFLU FORTE ile mevcut preklinik çalışma bulunmamaktadır. Etkin maddeler parasetamol, fenilefrin hidroklorür ve klorfeniramin maleat toksisitesi iyi dökümante edilmiştir.

CETAFLU FORTE tedavi edici dozlarda insanlarda, parasetamol ile (i) güvenlik farmakoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisitesi çalışmaları (ii) fenilefrin hidroklorür ile tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenite çalışmaları, (iii) klorfeniramin ile tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanarak herhangi bir özel bir zarar

göstermemiştir. Doz aşımı ciddi hepatotoksisiteye neden olabilir.

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.

Köpekler ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur. Bu nedenle bu hayvan cinslerinde oral LD_{50} değeri saptanamamıştır.

Kronik Toksisite

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

Mutojenik 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 artması nedeniyle 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.

Fenilefrin hidroklorür

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır.

Klorfeniramin maleat

Yeterli klinik öncesi deneyim bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mısır nişastası
Povidone (K-29/32)
Mikrokristalin selüloz
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Opadry (içeriği: indigokarmin alüminyum lake FD&C mavi, sarı demir oksit ve titanyum dioksit)

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
20 film kaplı tabletlik blister ambalajlarda
Blister: PVC/Alüminyum folyo
Dış Ambalaj: Karton kutu

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. ve TİC. A.Ş.
Kadıköy / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

190/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.03.1999
Ruhsat yenileme tarihi: 06.04.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ