

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARANOX 120 mg/15 mg supozitivar

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Parasetamol 120 mg
Fenobarbital 15 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, bakınız bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Supozitivar

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Çocuklarda hafif ve orta şiddetli ağrı ve ateşin semptomatik tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Çocuklarda kullanılır.

Doktor tarafından farklı bir dozaj önerilmemişse, 6 yaşından küçük çocuklarda 4-6 saatte 1 supozitivar, 6-12 yaş arasındaki çocuklarda 4-6 saatte bir 2 supozitivar kullanılabilir.

Doz yaş ve vücut ağırlığına göre önerilmektedir:

1 yaş (10 kg) - 120 mg (1 supozitivar)
5 yaş (20 kg) - 240 mg (2 supozitivar)

Bu dozlar 24 saatte en fazla 4 kez tekrarlanabilir. Doz aralıkları 4 saatten kısa olmamalıdır. Önerilen doz aşılmamalıdır. Daha yüksek dozlar analjezik etkiyi artırmaz.

Uygulama şekli:

Supozitivar tercihen büyük abdest sonrasında tatbik edilmelidir.

Yaz aylarında supozitivar tatbik edilmeden önce ambalaj 5 dakika kadar soğuk suya batırılmalıdır.

Supozitivar bütün olarak uygulanmalı ve uygulama öncesi kırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

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

Geriyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanıma yönelik bir müstahzardır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Parasetamole, barbitüratlara veya bileşimindeki maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
 - Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh kategorisi >9)
 - Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda
 - Şiddetli solunum depresyonu olanlarda
 - Parasetamol içeren başka bir ilaç kullananlarda
 - Akut intermitant porpirisisi olanlarda
 - Hiperkinetik çocuklarda
- kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BELİRTİLEN DOZ AŞILMAMALIDIR.

Parasetamol

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikâyesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen 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.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

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

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar. Fenobarbital ile birlikte kullanıldığında hepatotoksisite riski artabilir.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması esnasında serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde bir yükselme meydana gelebilir.

Hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutasyon rezervini azaltan, terapötik dozlarda parasetamol ile eş zamanlı ilaç kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hastada hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

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) neden olabilir.

Astım, kronik rinit ve kronik ürtikeri olan ve özellikle diğer antienflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Duyarlı kişilerde, propifenazon ve parasetamol içeren ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anafilaktik şok bildirilmiştir.

Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.

Orta düzeyde alkol ile ve eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol içeren diğer ilaçların PARANOX 120 mg/15 mg supozituar 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 tavsiye edilir.

Fenobarbital

Fenobarbital, çocuklara kilo başına 1-2 mg'dan fazla verildiğinde, uzun süreli tedavide alkol-barbitürat tipi bağımlılığa yol açabilir ve ilaç ya da alkol bağımlılığı ya da kötüye kullanımı öyküsü olan hastalar tedavi edilirken özel dikkat gösterilmelidir.

Birkaç endikasyonda antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçların randomize kontrollü çalışmalarının bir metaanalizi intihar düşüncesi ve davranışında küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veriler fenobarbital için risk artışı olasılığını dışlamamaktadır.

Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı belirtileri açısından izlenmeli ve uygun biçimde tedavi edilmelidir. Hasta ve hasta yakınlarına intihar düşüncesi ve davranışı belirtileri ortaya çıktığında tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Barbitüratlar sıklıkla intihar girişimlerinde kullanılır. Şiddetli ağrı durumunda barbitüratlar hipnotik etkilerinin ortaya çıkarmaz ve bir analjezik ile birlikte kullanılmadığında uyanıklık, aşırı uyarılma ve deliryuma neden olabilirler.

Fenobarbital genç, yaşlı, güçsüz hastalarda, depresif bozukluğu olanlarda, renal yetmezliği olanlarda, karaciğer hastalığı ya da solunum depresyonu olan hastalarda (şiddetli solunum depresyonunda kullanılmamalıdır) dikkatli kullanılmalıdır.

Fenobarbital dahil olmak üzere antiepileptik ilaçların kemik metabolizması üzerindeki etkilerine ilişkin tartışma sürmektedir. Bu nedenle uzun süre hareketsiz kalan, yeterli güneş ışığı ya da D vitamini ve kalsiyum almayan hastalarda D vitamini desteği uygulanması önerilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol

Propantelin gibi, gastrik boşalmanda gecikmeye yol açan ilaçlar veya mide boşalmasını yavaşlatan etkenler, parasetamolün daha yavaş absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir gecikmeye neden olabilirler.

Metoklopramid gibi, gastrik boşalmanın hızlanmasına yol açan ilaçlar veya mide boşalmasını hızlandıran etkenler, parasetamolün daha hızlı absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir hızlanmaya neden olabilirler.

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

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

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamini-bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile olumsuz yönde etkileşebilir Parasetamol, varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, Uluslararası normalleştirilmiş (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı, oral antikoagülan kullanan hastalar, parasetamolü tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli kullanmamalıdır.

5-hidroksitriptamin serotonin tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim yoluyla, parasetamolün analjezik etkisini tamamen inhibe edebilirler.

Zidovudin (AZT) ile birlikte kullanılan parasetamol, nötrojeni oluşum eğilimini artırabilir. Bundan ötürü, 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 sebebiyet vermektedir.

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

Fenobarbital

Fenobarbital ve diğer ilaçlar arasında görülen etkileşimler genellikle, fenobarbitalin hepatik mikrozomal enzim sistemini tetiklemesiyle ilgilidir.

Alkol: Barbitürat ve alkolün eş zamanlı uygulanması MSS depresan etkiyi artırır ve çok ciddi solunum depresyonuna ve fenobarbitalin öldürücü dozunun düşmesine yol açar (Bkz. Bölüm 4.4).

Analjezikler: Fenobarbital metadonun plazma konsantrasyonunu düşürür. Metadon kullanırken tedavi rejimine fenobarbital eklenen hastalarda opioid geri çekilme sendromu bildirilmiştir. Opioid analjezikler de MSS üzerindeki etkiyi artırır. Fenobarbitalin plazma düzeyi dekstropoksifen ile birlikte kullanımda artar. Fenoprofen plazma düzeyi fenobarbital ile düşebilir. Petidin ile MSS depresan etkiler artarak sedasyonun uzadığı bildirilmiştir. Fenobarbital kullanımı sırasında parasetamol alınması ardından hepatotoksisite olguları bildirilmiştir.

Antiarritmikler: Disopiramid, lidokain, propafenon, dronedaron ve kinidin klerensi artarak gerekli dozun yükselmesine yol açmaktadır.

Antibakteriyeller: Fenobarbital kloramfenikol, doksisisiklin ve metronidazol metabolizmalarını hızlandırır ve rifampisin plazma düzeyini düşürebilir. Eşzamanlı kloramfenikol kullanımında fenobarbital düzeyinin artması olasıdır. Telitromisin plazma konsantrasyonları fenobarbital ile düşmektedir (eş zamanlı ya da fenobarbital kesildikten sonra 2 hafta içinde kullanımından kaçınılmalıdır). Sefotaksim ve fenobarbital kullanan çocuklarda ciddi deri reaksiyonlarında belirgin artış gözlenmiştir.

Antikoagülanlar: Kumarin antikoagülanlarının metabolizması artarak etkilerinin azalmasına yol açar.

Antidepresanlar: SSRI, trisiklik ve trisiklik ile ilişkili antidepresanların nöbet eşiğini düşürerek fenobarbitalin etkisini antagonize etmeleri olasıdır. Paroksetin, fluoksetin, mianserin, bupropion, MAOI, trisiklik antidepresanlar (örn. imiptamin, amitriptilin) ve trisiklik ile ilişkili antidepresanların metabolizması artarak plazma düzeyleri düşmektedir. Lityum toksisitesinde artış olasıdır. Fenobarbitalin etkisi bitkisel ilaç St. John Bitkisinin (*Hypericum perforatum*) eş zamanlı kullanımı ile azalabilir.

Antiepileptikler: Fenobarbital ve diğer antiepileptiklerin eş zamanlı kullanılması toksisiteyi artırabilir (antiepileptik etki artmaksızın fenitoin ve sodyum valproatın sedatif etkisi artar). Karbamazepin, klonazepam, diazepam, lamotrijin, tiagabin ve zonisamid plazma konsantrasyonları düşer. Fenitoinin de genellikle düşmekle birlikte artabilmektedir. Etosüksimidin plazma konsantrasyonu düşer. Fenobarbital plazma konsantrasyonları okskarbazepin, fenitoin, valproat ve muhtemelen felbamat ile yükselirken okskarbazepin ile aktif metabolitinin ve valproatın plazma konsantrasyonları düşer. Fenobarbitalin plazma konsantrasyonları stiripentol ile yükselirken vigabatrin ile düşer. Primidon vücutta fenobarbitale dönüştüğünden eş zamanlı kullanımda fenobarbital düzeyi yükselir.

Antifungaller: Fenobarbital itrakonazol, posakonazol ve vorikonazolün plazma konsantrasyonlarını düşürebilir (eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalı) ve griseofulvin emilimini azaltabilir.

Antipsikotikler: Fenobarbitalin antikonvülzan etkisi antipsikotikler tarafından antagonize olur (nöbet eşiğini düşürürler). Fenobarbital haloperidolün metabolizmasını hızlandırır. Fenobarbital klorpromazin ile eş zamanlı kullanıldığında her iki bileşiğin de plazma konsantrasyonları düşer. Diğer fenotiazinlerle (mesoridazin, tiorozin) etkileşim olasıdır. Aripiprazolün plazma düzeyi fenobarbital ile düşebilir. Antipsikotiklerle etkileşimin klinik etkileri tutarlı değildir; psikotik semptomlarda kötüleşme, düzelme ya da değişiklik olmaması bildirilmiştir.

Antiviraller: Fenobarbital abakavir, amprenavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir ve sakonavirin plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Fenobarbital plazma konsantrasyonu indinavir ile artabilir. Etravirinin üreticisi fenobarbital ile birlikte kullanımdan kaçınılmasını önermektedir. Ritonavir ve tipranavir ile etkileşim potansiyeli vardır.

Anksiyolitik ve hipnotikler: Fenobarbital klonazepamın plazma konsantrasyonunu düşürür.

Aprepitant: Plazma konsantrasyonu fenobarbital ile düşmektedir.

Beta blokörleri: Metoprolol, timolol ve muhtemelen propranololün plazma konsantrasyonları fenobarbital ile düşmektedir.

Kalsiyum kanal blokörleri: Felodipin, isradipin, muhtemelen dihidropiridinler (nimodipin, nifedipin – doz artırılması gerekebilir), diltiazem ve verapamilin etkileri fenobarbital ile azalır.

Kardiyak glikozitler: Digoksin metabolizması fenobarbital ile hızlanır.

MSS depresanları: Anestezikler, antihistaminikler, narkotik analjezikler ve diğer sedatif/trankilizanlar ile kombinasyon halinde kullanıldığında sedatif etki artar.

Kortikosteroidler: Plazma düzeyleri düşebilir ve etkileri azalabilir.

Sitotoksikler: Fenobarbital irinotekan ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonunu düşürür, doksorubisin, teniposid ve etoposidin plazma konsantrasyonlarını düşürebilir.

Fenobarbital siklofosfamidin etkisini artırabilir. Fenobarbital prokarbazin ile hipersensitivite reaksiyonu riskini artırabilir. Gefitinib üreticisi barbitürat ile kullanımdan kaçınılmasını önermektedir.

Diüretikler: Fenobarbital eplerenon plazma konsantrasyonunu düşürür (eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalı). Fenobarbital karbonik anhidraz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında osteomalasi riski artar (Bkz. Bölüm 4.8). Furosemid fenobarbital plazma düzeyini artırarak advers etkiye yol açabilir.

Hormon antagonistleri: Gestrinon ve toremifen metabolizması hızlanır.

İmmünoşüpresanlar: –Fenobarbital metabolizmasını arttırdığından siklosporinin etkisi azalır. Takrolimus plazma konsantrasyonu fenobarbital ile azalabilir.

Lökotrien reseptör antagonistleri: Montelukast plazma konsantrasyonu azalır.

Lofeksidin: Lofeksidin ile fenobarbitalin sedatif etkisi artar.

Memantin: –Fenobarbitalin etkisi memantin ile azalabilir.

Cinsiyet hormonları: Östrojen ve progesteronların artan klerensi nedeniyle oral kontraseptif etkisinin azaltarak yıkılma kanamasına yol açabilir. Ulipristal üreticisi tarafından fenobarbital kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Sodyum Oksibat: Etki artışı (birlikte kullanımından kaçınılmalıdır).

Sempatomimetikler: Fenobarbital plazma konsantrasyonu metilfenidat ile artabilir.

Teofilin: Fenobarbital teofilin metabolizmasını hızlandırır ve etkisinin azalmasına yol açar.

Tiroit hormonları: Fenobarbital tiroit hormonunun (levotiroksin) metabolizmasını hızlandırır ve hipotiroidizmde gereksinim artabilir. Hipotirodizm tedavisi sırasında barbitürat eklenmesi durumunda tiroit durumu değişiklikleri konusunda dikkatli olunmalıdır.

Tibolon: Fenobarbital tibolon metabolizmasını hızlandırarak plazma düzeyinin düşmesine yol açar.

Aşılar: İnfluenza aşısı ile eş zamanlı uygulandığında fenobarbital düzeyinde artış görülebilir.

Vitaminler: Fenobarbital dahil antiepileptik tedavi muhtemelen metabolizmasının artmasına bağlı olarak folik asit eksikliği ile ilişkilidir. Fenobarbital D vitamini ihtiyacını artırabilir. Piridoksin (B6 vitamini), folik asit ve folinik asit fenobarbital serum konsantrasyonunu düşürebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Parasetamol

Gebelik kategorisi: B

Fenobarbital
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)
Parasetamolün doğurganlık üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Yine de çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır. Fenobarbital kullanan hastalara gebelik öncesinde yeterli folik asit desteği gereklidir.

Gebelik dönemi

Parasetamol:

Parasetamolün gebelikte kullanım güvenliliği belirlenmemiştir. Parasetamol plasentayı geçer ve fetal dolaşımında maternal dolaşımdakine benzer düzeylere ulaşır. Bununla beraber, parasetamol terapötik dozlarının kısa süreli olarak anne tarafından alınmasının insanda teratojenik etkilerle ilişkili olmadığına dair epidemiyolojik kanıtlar vardır.

Parasetamol için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

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

Fenobarbital:

Çok gerekli olmadıkça gebelikte, özellikle birinci ve üçüncü trimesterde fenobarbital kullanımından kaçınılmalıdır. Fenobarbital plasental bariyeri geçebilir ve teratojenite riskinde artışa yol açar. Fenobarbital dahil olmak üzere antiepileptiklerle konjenital kraniofasial ve dijital anormallikler ve yarı dudak/damak bildirilmiştir. Neonatal kanama gelişebilir ve doğum öncesinde anneye ve doğumda bebeğe profilaktik K vitamini önerilmektedir. Gebeliğin geç evresinde fenobarbitale maruz kalan yenidoğanda doğum sonrasında sedasyon ve geri çekilme semptomları görülebilir. Fenobarbital kullanan hastalara gebelik sırasında yeterli folik asit desteği gereklidir.

Laktasyon dönemi

Parasetamol anne sütüne az miktarlarda geçer. Bu zamana dek herhangi bir istenmeyen etkisi gözlemlenmemiş olmasına rağmen, emzirme döneminde sadece doktor tavsiyesiyle kullanılmalıdır.

Fenobarbital anne sütüne geçer. Emzirilen bebeklerde sedasyon ve methemoglobinemi riski vardır. Bu sebeple emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Parasetamolün oral kullanımını hakkında yapılan üreme çalışmalarından derlenen verilerde, herhangi bir malformasyon veya fetotoksisite bulgusu tespit edilmemiştir. Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Bazı hastalarda parasetamol kullanımına bağı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. Parasetamol kullanan hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler esnasında dikkatli olmaları gerekmektedir.

Fenobarbitalin en sık görülen yan etkisi uyuşukluk hissi olduğundan, araç ve makine kullanmak gibi risk potansiyeline sahip işler için gerekli olan mental ve/veya fiziksel yetenekleri bozabilir. Etkilenen hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Parasetamol

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni, nütropeni

Bilinmiyor: Agranülositoz, altta yatan glukoz-6-fosfat-dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem, anafilaktik şok

Kardiyak Hastalıklar

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bronkospazm (Bkz. Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar:

Seyrek: Yüksek dozlarda mide bulantısı, kusma, mide rahatsızlıkları, diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal bozukluklar

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliğine neden olabilen sitolitik hepatit.

Deri ve Deri Altı Dokusu Hastalıkları

Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil).

Böbrek ve idrar yolu Hastalıkları:

Özellikle doz aşımında renal hasarlar.

Bilinmiyor: Analjezik nefropatisi, steril piyüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Uygulama yerinde kızarıklık ve ağrı

Fenobarbital

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Agranülositoz, makrositik anemi, megaloblastik anemi, hipoprotrombinemi, trombositopeni, methemoglobinemi

Endokrin hastalıklar

Bilinmiyor: Serum tiroid hormon konsantrasyonunda azalma (Bkz. Bölüm 4.5)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Folat eksikliği, hipofosfatem, D vitamini metabolizması bozukluğu (Bkz. Bölüm 4.4), K vitamini eksikliği

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Anormal davranış, agresyon ve hiperaktivite, ajitasyon, konfüzyon, deliryum, bağımlılık, depresyon, halüsinasyon, insomni, mizaç değişikliği, paradoksal uyarlma, huzursuzluk, intihar düşüncesi (Bkz. Bölüm 4.4), geri çekilme sendromu.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sedasyon

Bilinmiyor: Ataksi, bilişsel bozukluk, baş dönmesi, sersemlik, Grand mal nöbet, baş ağrısı, irritabilite, letarji, bellek bozukluğu, nistagmus

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Solunum depresyonu

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Kolestaz, hepatik fonksiyon bozukluğu, hepatit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Bilinmiyor: Eksfoliyatif dermatit, ilaç erüpsiyonu, eritema multiforme, makulopapuler döküntü, mobiliform döküntü, fotosensitivite, purpura, skarlatiniform döküntü, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kemik metabolizma bozukluğu, Dupuytren kontraktürü, donuk omuz, Ledderhose sendromu, Peyronie hastalığı, fibroma, genel eklem ağrısı, osteomalazi, raşitizm, kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni, osteoporoz, kemik kırığı

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Bilinmiyor: Neonatal sedasyon, neonatal ilaç bağımlılığı, geri çekilme sendromu, K vitamini eksikliği nedeniyle neonatal kanama

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıkları

Bilinmiyor: Yarık dudak ve damak, konjenital anomali

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Antiepileptik hipersensitivite sendromu (ateş, döküntü, lenfadenopati, lenfositoz, eozinofili, karaciğer ve diğer organ tutulumları). Semptomlar genellikle ilk kullanımdan sonra 1-8 haftada ya da duyarlı kişilerde tekrar kullanımdan sonra bir gün içinde ortaya çıkar ve diğer antiepileptiklere karşı çapraz reaksiyon vardır.

Süpheli 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 bildirilmesi 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 tedavi dozlarında çok iyi tolere edilir. Parasetamolle doz aşımının ilk 24 saati içinde ishal, iştahsızlık, bulantı, kusma, solgunluk, karın ağrısı, mide krampları, aşırı terleme görülebilir.

Parasetamolle doz aşımı, hepatoselüler yetmezlik, metabolik asidoz, ensefalopati, koma ve ölümle sonuçlanabilen hepatik sitolize neden olabilir. Akut doz aşımını takip eden 12-48 saat içinde karaciğer transaminazları, laktat dehidrojenaz ve bilirubin düzeylerinde artış ve protrombin düzeyinde azalma ortaya çıkabilir.

Doz aşımı pankreatite, akut böbrek yetmezliğine ve pansitopeniye de neden olabilir.

Önerilen dozun üstüne çıkıldığı takdirde hemen doktora başvurulmalıdır.

Yetişkinlerde 10 g'dan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir.

Parasetamolle, 12 yaşın altındaki çocuklarda 150 mg/kg ve 12 yaş üzerindeki ergenlerde ve erişkinlerde 7.5-10 g'ın üzerindeki dozlarda karaciğer toksisitesi görülebilir. Karaciğer toksisitesi 12-24 saatten sonra enzimlerde yükselme ile ortaya çıkabilir. Ancak 48-72 saate kadar klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir bulgu görülmeyebilir. Mümkünse ilaç alımından sonra 4. ve 6. saatte serum düzeyleri kontrol edilmelidir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. 14Caminopirinden sonra 14CO2 atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir. Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Nadiren, 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 alınımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alınımı takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metiyonin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metiyonin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alınımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metiyonin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alınımından beri geçen süre göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Hepatik mikrozomal enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süreli alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi esığının %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.

Fenobarbital ile doz aşımı semptomları arasında dengesiz yürüyüş, sözleri ağızda geveler gibi konuşma, konfüzyon, sarılık, hipotermi, hipotansiyon, solunum depresyonu ve koma yer alır. Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa, IV sıvılar uygulanmalı ve hasta Trendelenburg pozisyonuna getirilmelidir. Buna yanıt alınamazsa, bir IV vazopresör (ör. dopamin, adrenalin) uygulanması gerekebilir. Yinelenen oral aktif kömür dozları, böbrek dışı eliminasyonun artırılmasının bir sonucu olarak fenobarbitalin yarı ömrünü anlamlı bir biçimde azaltır. Yeterli hidrasyon ve böbrek fonksiyonlarının devamı sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anilidler

ATC kodu: N02BE51

Parasetamol, klinik etkililiği kanıtlanmış analjezik, antipiretik bir maddedir.

Etki mekanizması ağırlıklı olarak santral sinir sisteminde siklooksijenaz enziminin inhibisyonu aracılığıyla prostaglandin sentezinin inhibisyonuna dayanır; bu mekanizmanın periferde daha az etkili olduğu düşünülür.

Hipotalamustaki ısı düzenleyici merkezi etkileyerek antipiretik etkisini gösterir; antiinflamatuvar etkisi zayıftır.

Fenobarbital, çocuklardaki febril konvülsiyonları önleyebilmek amacıyla yatıştırıcı olarak formüle eklenmiştir.

Barbitüratlar uyarılabilen tüm dokuları geri dönüşlü olarak baskılar. Aynı doz ve konsantrasyondan tüm dokular aynı biçimde etkilenmez; sedatif ya da hipnotik dozlarında iskelet kası, kalp kası ve düz kaslar üzerindeki etkisi düşüktür. Fenobarbital bir barbitürat olup seçici antikonvülzan aktiviteye sahiptir ve epilepsi tedavisinde tonik-klonik nöbetlerin kontrolünde kullanılır. Retiküler sistem üzerinde minör etki gösterdiği dozlarda fenobarbital deşarj sonrası uyarılma eşiğini yükseltir, deşarj sonrası periyodu kısaltır ve nöbetin yayılımını baskılar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Parasetamol, oral ve rektal yol ile iyi emilir. Doruk plazma konsantrasyonlarına rektal uygulamadan 2-3 saat sonra ulaşılır.

Fenobarbital mide-barsak kanalında kolayca emilir.

Dağılım:

Parasetamol proteinlere bağlanmaz.

Fenobarbital yaklaşık %40 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi yaklaşık 0.9L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Parasetamolün % 90-95 kadarı karaciğerde metabolize edilir. 0.5-2 saatte plazma doruk konsantrasyonuna ulaşır, yarı ömrü 1-4 saattir. Karaciğerde metabolize olur.

Fenobarbital kısmen karaciğerde metabolize edilir. Oral uygulamayı takiben 1-6 saat içinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarı ömrü yetişkinlerde 90-100 saat, çocuklarda 65-70 saattir.

Eliminasyon:

Parasetamolün büyük kısmı böbreklerden birleşik (konjuge) şekilde atılır.

Uygulanan fenobarbital dozunun yaklaşık %25'i idrarla değişmeden atılırken, geri kalanı hepatik mikrozomal enzimler tarafından inaktive edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda oral olarak 6 g'dan fazla parasetamol alımı; plazma konsantrasyonları 15 saat sonrasında 30-45 µg/ml, 12 saat sonrasında 50-80 µg/ml, 8 saat sonrasında 100-150 µg/ml, 4 saat sonrasında 200-300 µg/ml olduğu durumlarda hepatik koma sonucu ölüme neden olan karaciğer hücre hasarına yol açmıştır. Parasetamol hepatotoksitesisi, direk plazma konsantrasyonları ile ilişkilidir. Enzim indükleyiciler ve alkol, toksik olmayan parasetamol dozlarında bile karaciğer hasarını tetikleyebilir.

Kronik toksisite

Parasetamolün sıçan ve farelerdeki subkronik ve kronik toksisite testlerinde; gastrointestinal sistem lezyonları, kan tablosunda değişiklikler, karaciğer ve böbrek parankimlerinin bazısında nekroz gelişimi ile birlikte dejenerasyon görülmüştür. Bu değişikliklerin sebebi mekanizma ve parasetamolün metabolizmasıdır. Toksik etkilere ve ilişkili viseral değişikliklere sebep olan metabolitler aynı zamanda insanlarda da bulunmuştur.

Mutajenite

Parasetamol endikasyonlarından bazılarının mutajenik etkisi görülmüştür ancak hala netlik kazanmamıştır. Bu sebeple, mutajenik etki olasılığı dışlanmamalıdır.

Karsinojenite

Hayvanlarda veya insanlarda yapılan uzun süreli çalışmalardan hala karsinojenite ile ilgili kesin sonuçlara ulaşılamamıştır.

Üreme toksikolojisi

Parasetamol plasentaya geçer. İnsanlarda kullanımına yönelik ve hayvanlarda yapılan deneylerde fetus üzerinde hiçbir zararlı etki saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Witepsol-H15

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oda sıcaklığında (25 °C'nin altında) saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-PE blisterlerde PVC isim baskılı şekilde 5 adet supozituar bulunur.

Her kutuda 2 blister olacak şekilde ambalajlanmıştır.

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 ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

193 Apt. No: 193/11

Şişli - İstanbul

Tel: 0212 339 10 00

Faks: 0212 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

213/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ