

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAMACET 500 mg/25 mg/15 mg film kaplı tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet;

Etkin madde:

Parasetamol 500 mg

Pamabrom 25 mg

Pirilamin maleat 15 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz Sodyum 12 mg

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir) 337,5 mg

Ponseu 4R lake (E124) 0,273 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Leylak renkli film kaplı, oblong tabletler

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Menstürel periyotta görülen aşağıdaki semptomların tedavisinde endikedir:

- Kramp
- Baş ağrısı

- Şişkinlik
- Sırt ağrısı, bel ağrısı
- Ödem
- Kas ağrıları
- İritabilite

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde,

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar:

- 4 - 6 saatte bir 1 - 2 tablet alınmalıdır.

Günde maksimum 8 tablettten fazla almayınız (günlük maksimum 4000 mg), yukarıda belirtilen talimatlar doğrultusunda kullanınız.

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

Ağrı süresi 5 günü aşarsa ya da ateş 3 günden fazla sürerse, artarsa ve/veya başka belirtiler ortaya çıkarsa hekime veya eczacıya danışmadan tedaviye devam edilmemelidir.

Uygulama şekli:

PAMACET, sadece oral yoldan kullanım içindir.

PAMACET yeterli miktarda su ile birlikte yemeklerden sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

PAMACET, ileri derecede böbrek ve karaciğer yetmezliği olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Doktor önerisi olmadan 12 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

PAMACET'in yaşlılarda kullanımı için özel doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

PAMACET, aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Parasetamole veya PAMACET'in içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık
- Parasetamol içeren başka bir reçeteli veya reçetesiz ilaç kullanan hastalarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliğı (Child-Pugh kategorisi >9)
- Şiddetli böbrek yetmezliğı

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Parasetamol

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 yetmezliğı (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/ risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir.

Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir. Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Hepatotoksisite riski nedeniyle, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Karaciğer yetmezliğı (Child-Pugh kategorisi<9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdır.

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.

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanımı böbrek hasarına neden olabilir.

Genelde, özellikle diğeri analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliğı riskine (Analjezik nefropati) yol açabilir.

Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar PAMACET'i dikkatli kullanmalıdır.

Parasetamol içeren diğer ilaçların PAMACET ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Yetişkinlerde tek bir alım için minimum toksik doz 7.5-10 gramdır, çocuklarda ise 150 mg/kg'dır.

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Aşağıdaki durumlarda ilacın kullanılması, yeniden değerlendirilmelidir:

- İlaç ağrı için alınıyorsa: Erişkinlerde ağrı 10 gün içinde, çocuklarda 5 gün içinde geçmezse, hastalık ağırlaşır, yeni belirtiler ortaya çıkarsa.
- İlaç ateş için alınıyorsa: Ateş 3 günden fazla sürerse, hastalık ağırlaşır veya yeni belirtiler ortaya çıkarsa.

Eğer risk faktörleri mevcutsa bunların altındaki dozlar da hepatotoksik etki gösterebilir. Risk faktörleri şunlardır:

- Hepatik enzim (CYP2E1) indüktörleri kullanılıyorsa: Karbamazepin, fenitoin, barbitüratlar, primidon, rifampin.
- Hepatotoksik ilaçlar kullanılıyorsa: Makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler.
- Glutasyon rezervlerinin azaldığı durumlar: Malnütrisyon, starvasyon, kaşeksi, HIV enfeksiyonu, kistik fibrozis.

Laboratuvar test etkileşimleri

Parasetamol alanlarda:

- Kan şekeri: Glukoz oksidaz / peroksidaz metoduyla ölçüldüğünde olduğundan daha düşük gözlenir. Hekzokinaz / glukoz – 6 – fosfat dehidrogenaz metoduyla ölçüldüğünde olduğunun aynı gözükür.
- Serumda ürik asit: Fosfotungstad metoduyla ölçüldüğünde olduğundan yüksek gözükür.

- Bentriomid testi sonuçları geçersizdir. Çünkü hem parasetamol hem bentriomid bir arilamin bileşiğine metabolize olarak bulunan p-aminobenzoik asid miktarını etkiler.
- Nitrosoaftol reaktifi ile yapılan idrarda kalitatif 6-hidroksiindol asetik asit (5 HIAA) testi yalancı pozitif sonuç verir. Kantitatif test etkilenmez.

Pirilamin maleat

Pirilamin maleat ve alkolün birlikte kullanımı baş dönmesi, uyuşukluk, konsantrasyon bozuklukları gibi sinir sistemini etkileyen yan etkilerin görülmesine neden olabilir. Bazı kişilerde ise düşünme ve karar vermede zorluklar görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle, pirilamin maleat ile tedavi sırasında **alkol kullanımından kaçınılmalı** veya alkol kullanımı sınırlandırılmalıdır. Ayrıca, araç ve makine kullanımından uzak durulmalı, dikkat gerektiren aktivitelerden kaçınılmalıdır.

Antihistaminiklerin genellikle antikolinergik etkileri de görülebilmektedir; geriyatrik popülasyonlar bu etkilere daha duyarlıdır. Geçmişinde üriner retansiyon ve/veya obstrüksiyon, dar açılı glokom, tedavi edilmemiş intraoküler hipertansiyon veya kontrol altına alınmamış primer açık açılı glokom ve gastrointestinal obstrüktif bozukluk hikayesi olan hastalarda antihistaminiklerin antikolinergik aktiviteleri nedeniyle bu şikayetlerde şiddetlenme olabilir.

Antihistaminiklerin antikolinergik etkileri, solunum yollarında tıkanma ile sonuçlanan, bronşiyal sekresyon hacmini azaltabilir ve solunum yollarında kalınlaşmaya neden olabilir; bu nedenle astım ve/veya KOAH hastalığı bulunan hastalarda antihistaminiklerle tedavide dikkatli olunmalıdır.

Antihistaminiklerin antikolinergik etkileri ve lokal anestezi etkilerine bağlı olarak seyrek olarak kardiyovasküler advers reaksiyonlar görülebilir. Taşikardi, palpasyon, EKG değişiklikleri, aritmiler, hipotansiyon ve hipertansiyon rapor edilmiştir. Bu yan etkiler çok seyrek görülmekle birlikte aşırı doz ile ortaya çıkar. Bu nedenle, kardiyovasküler rahatsızlığı olan, hipertansiyon ve/veya hipertiroidizmi hastalarda antihistaminiklerle tedavi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Renal ve/veya hepatik hastalığı bulunan hastalarda antihistaminiklerle tedavi sırasında dikkatli olunmalıdır. Uygun düşük başlangıç dozu seçilmelidir.

Pamabrom

Pamabrom bazı kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına sebep olabilir.

Döküntü; kurdeşen (ürtiker); kaşıntı; ateş ile ya da ateş olmadan ciltte kızarıklık, şişlik, su toplaması ya da soyulma; hırıltılı solunum; göğüste ya da boğazda tıkanıklık; zor nefes alma, çiğneme ya da konuşma; normal olmayan ses kısıklığı; ya da ağızda, yüzde, dudaklarda, dilde ya da boğazda şişme gibi alerjik reaksiyon belirtilerinden birinin görülmesi durumunda tedavinin kesilmesi gerekir.

İdrarın geçici olarak altın renkli olmasına neden olabilir. Bu normal ve zararsız bir durumdur.

PAMACET yardımcı madde olarak laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İçeriğinde bulunan Ponceau 4R Lake (E124) adlı boyar madde nedeniyle alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol

İlaç etkileşimleri:

- Hepatik enzim indüktörleri (karbamazepin, fenitoin, barbitüratlar, primidon, rifampisin) parasetamolün CYP 2E1 yoluyla metabolizmasını hızlandırarak klinik etkinliğini azaltır ve toksik ara ürün (NAPQI) oluşumunu hızlandırır.
- Hepatotoksik ilaç (makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler) kullananlarda parasetamolün hepatotoksisite riski fazlalaşır.
- Varfarin, heparin, kumarin ve indandion sınıfı antikoagülanlarla birlikte yüksek dozda parasetamol kullanılması antikoagülan etkiyi artırır. Bu durumda sık sık protrombin zamanı tayinleri yapılmalı, gerekiyorsa antikoagülan dozu ayarlanmalıdır. Ancak parasetamol kısa süreli olarak normal dozda kullanılıyorsa ve kronik olarak günde 2 gramdan daha az kullanılıyorsa buna gerek yoktur.
- Salisilat ve parasetamol kombinasyonlarının uzun süre kullanılması analjezik nefropati riskini artırır. Bu şekilde kullanımlarda yüksek dozda (günde 1.35 gram veya kümülatif olarak yılda 1 kg) ve uzun süre (3 yıl veya daha uzun süre) kullanıldığında analjezik nefropati, renal papilla nekrozu, terminal böbrek yetmezliği ve böbrek veya mesane kanseri riski artar. Kombinasyonun dozu, içindeki salisilat veya parasetamol'ün bireysel dozlarını aşmamalıdır.

Olası kombinasyon dozları için;

- Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlarla parasetamolün uzun süre birlikte kullanılması advers renal etki riskini artırır. Böyle kombinasyonlar doktor denetiminde kullanılmalıdır.
- Diflunisal, parasetamolün plazma konsantrasyonlarını % 50 artırır ve hepatotoksisite riskinin artmasına neden olur.
- Probenesid parasetamol ile birlikte verildiğinde parasetamolün plazma klerensi azalır, yarı ömrü uzar. Parasetamolün, glukuronid ve sülfat konjugatlarının atılımı azalır.
- Kolestiramin, parasetamolün verilmesinden sonra bir saat içinde verilirse parasetamolün absorpsiyonunu azaltır.
- Metoklopramid ve domperidon tipi gastrokinetik ilaçlar parasetamol absorpsiyonunu artırır. Ancak, birlikte kullanımdan kaçınmaya gerek yoktur.
- Parasetamol busulfan serum konsantrasyonunu arttırabilir.
- Parasetamol dasatinibin hepatotoksik etkisini arttırabilir. Dasatinib parasetamolün serum konsantrasyonunu arttırabilir.
- Parasetamol imatinibin hepatotoksik etkisini arttırabilir.
- Parasetamol fenilefrinin serum konsantrasyonunu arttırabilir.

Besinlerle etkileşim:

- Düzenli olarak zararlı olabilecek miktarda alkollü içki kullananlarda, akut toksik dozda veya kronik yüksek dozda parasetamol'ün hepatotoksisite riski fazlalaşır. Bu hastalar parasetamol yerine başka bir analjezik kullanmalıdır.
- Parasetamol yüksek karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar. Ancak sistemik dolaşıma giren miktar değişmez. Vejetaryenlerde parasetamol absorpsiyonu yavaşlar ve azalır.

Biyolojik etkileşimler:

- Parasetamol ağrı ve ateş gibi aşı reaksiyonlarının tedavi ve önlenmesi amacı ile kullanıldığında aşılarda immünostimulan etkisini azaltmaz. Bununla beraber DTaP (difteria-tetanus toxoids –acellular pertussis) aşısının reaksiyonlarını önlemede etkisizdir.

Bitkisel ürünlerle etkileşim:

- Hibiscus (bamya çiçeği)'un parasetamolün plazma konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.

- Parasetamol hepatotoksik potansiyeli olan ekinazya (*Echinacea augustifolia*), kava (*Piper methysticum*) ve salisilat içeren söğüt (*Salix alba*) ve çayır güzeli (*Spiraea ulmaria*) gibi bitkisel ürünlerle birlikte alındığında hepatotoksisite riski artabilir.
- Parasetamol antitrombosit etkileri olan ginkgo (*Gingko biloba*), ginseng (*Panax ginseng*), sarımsak (*Allium sativum*), yaban mersini (*Vaccinium myrtillis*), kasımpatı (*Chrysanthemum parthenium*) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.
- Parasetamol kumarin içeren sarıpapatya (*Anthemis nobilis*), at kestanesi (*Aesculus hippocastaneum*), çemen otu (*Trigonella foenum graecum*), kızıl yonca (*Trifolium pratense*) ve demirhindi (*Tamarindus indicus*) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.
- Meryem ana dikeni (*Silybum marianum*): Bu bitkiden hazırlanan silimarin kompleks flavonoidlerin bir karışımıdır. Deneysel olarak sıçanlarda karaciğer glutatyon düzeyini artırır.

Pirilamin maleat

Pirilamin maleat ile bupropion ve donepezilin beraber kullanılması nöbet eşliğini azaltabileceği için bu ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdır. Pirilamin maleat ayrıca prokarbazin ile beraber kullanıldığı zaman merkezi sinir sistemi baskılanmasını azaltabileceği için prokarbazin ile antihistaminik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

Pamabrom

Veri bulunmamaktadır.

PAMACET'in varfarin, sedatif ya da trankilizan ilaçlarla etkileşimi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

PAMACET'in oral kontraseptifler ile etkileşimine ilişkin veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PAMACET'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolü üzerindeki etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/ fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Parasetamol

Anneye terapötik dozlarda verildiğinde, parasetamol en erken 30 dakika içerisinde plasantadan geçer. Fetüste, parasetamol etkin bir biçimde sülfat konjügasyonu ile metabolize olur.

Pirilamin ve pamabrom'un gebelik döneminde kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

PAMACET, menstrüel periyotta görülen rahatsızlıklarda kullanılır. Gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Parasetamol anne sütü ile atılmasına rağmen emzirenlerde kontrendike olduğuna dair veri yoktur. Pirilamin maleat ve pamabromun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, PAMACET'in kullanımı mutlaka gerekliyse, risk ve yararları göz önünde bulundurularak kullanımına hekim tarafından karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

PAMACET'in üreme yeteneği üzerine bir etkisi bildirilmemiştir.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerinde yapılmış araştırma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı hastalarda parasetamol kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. Bileşiminde bulunan pirilamin maleat sedasyon yaparak dikkat azalması ve

refleks kaybına yol açabilir. Pamabromun araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bilinmemektedir. Makine veya araç kullanırken dikkatli olunmalı veya makine veya araç kullanımdan kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

PAMACET içeriğindeki parasetamol ve diğer etkin maddelerin kullanımı ile rapor edilen yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir.

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).

Parasetamol yaygın olarak kullanılmakta olup, önerilen dozlarda alındığında yan etkiler hafiftir ve genel olarak seyrek oluşur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni, (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Bilinmiyor: Bronkospazm*, anafilaktik şok, alerji testi pozitif**, immün trombositopeni***

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens Johnson sendromu (izole bildirimler)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuklama, parestezi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu

Vasküler hastalıkları

Çok seyrek: Purpura

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipoglisemi

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Aritmi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon, kusma

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Diürez

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yüz ödemi

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Çok seyrek: Ateş, asteni

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Yaygın olmayan: Post-tonsillektomi kanaması

Yaygın: Post-ekstraksiyon (3.azı dışı) kanaması

Klinik laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün yan etkileri ve laboratuvar değerlerindeki değişmeler plasebonunkilerden farksız bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal değerlerdeki değişmeler 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 7.30'un altına düşmesi, kreatininin 3.4 mg/dL'nin üstüne çıkması, protrombin zamanının 100 saniyeden fazla uzaması ve serum laktat düzeyinin 3.5 mmol/L'nin üstüne çıkması prognozun iyi olmadığını gösteren belirtilerdir. Parasetamolün istenmeyen 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.

*Bronkospazm: Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülr.

**Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erupsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15.5'inde pozitifdir.

***İmmün trombositopeni: Parasetamol ve parasetamol sülfat varlığında antikorlar trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptörlerine bağlanır. Parasetamol tedavisinin kesilmesi parasetamolün plasebo ve NSAİİ'ler ile karşılaştırıldığı 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında yan etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir.

Pirilamin maleat

Bu etkilerin sıklığı bilinmemektedir.

Sinir sistemi hastalıkları

Sersemlik, sedasyon, özellikle çocuklar ve yaşlılarda meydana gelen olağandışı heyecan, neşe, uykusuzluk, sinirlilik, titreme, toksik ensefalopati

Göz hastalıkları

Bulanık görme, hafif batma (pirilaminin oftalmik çözeltileriyle bildirilmiştir)

Kardiyak hastalıklar

Çarpıntı

Gastrointestinal hastalıklar

Bulantı, kusma, anoreksi, abdominal rahatsızlık veya ağrı, konstipasyon veya diyare, ağızda, gırtlak veya burunda kuruluk

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Topikal pirilamin içeren krem uygulamasının ardından gözlenen kontakt dermatitine neden olan hassasiyet

Genel

Pirilamin genel olarak kombinasyon olarak uygulandığı için tek ilaç olarak uygunlandığında yan etkiler ya raporlanmamıştır ya da raporlanan yan etkiler çok azdır. Pirilaminin tek ilaç olarak sinüzitli hastalara verildiği bir çalışmada raporlanan yan etkiler ağız kuruluğu, sersemlik ve görme bozukluklarıdır (midriyazis, bulanık görme).

Pamabrom

Veri bulunmamaktadır.

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

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.

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. ¹⁴C-aminopirinden 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 alımından 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 alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:

Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol 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-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

Pirilamin maleat:

Pirilamin maleat toksisitesi aşırı dozun alınmasını takip eden birkaç saat içinde antihistaminik/antikolinergik aşırı doz tedavisi genel şeması uygulanarak tedavi edilmelidir.

Pamabrom:

Doz aşımı ve tedavisine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Parasetamol, psikoleptikler hariç kombinasyonlar

ATC kodu: N02BE51

Parasetamol analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır. Bu etkileri merkezi sinir sistemi ve prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Prostaglandinler ağrı duyusu taşıyan sinir uçlarının duyarlılığını artırır.

Parasetamol prostaglandin sentezini inhibe ederek bu sinir uçlarının duyarlılığını azaltır, ağrı eşiğini yükseltir, uyarı doğuşunu ve iletişimini inhibe eder. Antipiretik etkisi ise ön hipotalamustaki termoregülasyon merkezinin prostaglandin E2 tarafından uyarılmasını önlemesine bağlıdır. Parasetamolün antiinflamatuvar etkisi minimaldir.

Pirilamin maleat (mepiramin maleat), antimuskarinik ve santral etkileri güçlü etilendiamin türevi ve menstrüel rahatsızlıklar için kullanılan ürünlerde sıklıkla bulunan bir antihistaminiktir. Duygusal değişikliklerin ya da ruh hali değişikliklerinin (örn. anksiyete, sinirsel gerginlik, irritabilite) düzeltilmesini, su tutulumu belirtilerinin azaltılmasını, krampların şiddetinin ve sırt ağrısının azaltılmasını sağladığı ileri sürülmektedir.

Pamabrom, premenstrüel sendromun semptomatik tedavisinde zayıf diüretik olarak, analjezik ve antihistaminiklerle birlikte kombine olarak kullanılır.

PAMACET, bileşimindeki parasetamol sayesinde analjezik, pamabrom sayesinde diüretik, pirilamin maleat sayesinde antihistaminik etki gösteren bir preparattır.

Primer dismenoreli hastalarda yapılan randomize, çift-kör klinik bir çalışmada ortalama yaşı 21.3 ±3.2 olan 91 kadına parasetamol, pirilamin ve pamabrom içeren tabletler ve ortalama yaşı 21.0 ±3.2 olan 98 kadına naproksen sodyum, parasetamol ve pamabrom içeren tabletler verilmiştir. Menstrüel siklus sırasında katılımcıların görsel analog skoru (VAS) üzerindeki ağrıya ilişkin değerlendirmeleri her iki tedavi grubunda da önemli azalma olduğunu göstermiştir (p<0.05). Etkinlik bakımından iki grup arasında önemli değişiklik bulunmamıştır (p<0.05). İki grupta da tedavi iyi tolere edilmiştir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Parasetamol

Emilim:

Parasetamol ağız yoluyla alındığında emilimi hızlı ve tamdır. Yüksek karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu azalır. Açlık durumunda mutlak biyoyararlılığı %62-%69 kadardır. Biyoyararlanımdaki bu düşüş nedeni verilen bir oral dozun yaklaşık %20 sinin ilk geçiş metabolizmasına uğramasıdır. Doruk plazma konsantrasyonlarına 0,5-2 saatte ulaşır. 650 mg'a kadar oral dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonları 5-20 µg/ml'dir (33,1-132,4 mmol/L). Analjezik etkisi 30 dakikada başlar, 1-3 saatte maksimuma varır ve 3-4 saat sürer.

Dağılım:

Parasetamol vücut doku ve sıvılarına yaygın biçimde dağılır. Anne sütüne geçer. Annenin 650 mg'lık tek bir doz almasından 1-2 saat sonraki sütte konsantrasyonları 10-15 µg/ml'dir (66,2- 99,3 mmol/L). Ortalama süt/plazma konsantrasyonları oranı ise 1,24 tür. Proteine bağlanma oranı düşük olup % 20-50 arasındadır. Dağılım hacmi 0.95 L/ kg dır.

Biyotransformasyon:

Verilen bir oral dozun % 90-95 karaciğerde glukuronik asit, sulfirik asit ve sistenin ile konjugasyonla metabolize olur. % 5' inden daha azı değişmeden idrarla çıkar. Parasetamolün az bir miktarı karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 karma fonksiyonlu oksidaz enzimleri (başlıca CYP2E1, daha az oranda CYP1A2 ve CYP3A4) tarafından N-hidroksilasyonla N-asetil-para benzokinonimin'e (NAPQİ) dönüşür. Bu metabolit çok reaktif olup normalde glutatyon sentaz enzimi aracılığı ile glutayonla birleşir ve bu kompleks sistein ve merkapturik asit konjugatları şeklinde idrarla atılır. Ancak parasetamol yüksek miktarda alınırsa bu mekanizma satüre olur ve metabolit karaciğer proteinlerinin sülfidril grupları ile reaksiyona girerek hepatik nekroza neden olur.

Atılım:

Parasetamol renal yolla metabolitler şeklinde vücuttan atılır. Yarı ömrü 1-4 saat (ortalama 2.7 saat), renal klerensi 5 ml / dak. dır. Akut doz aşımında, karaciğer hastalığında, yeni doğanda, yaşlılarda bu süre uzayabilir; çocuk popülasyonda ise daha kısadır. Parasetamol hemodiyaliz ve hemoperfüzyonla kandan uzaklaştırılabilir. Hemodiyalizle 120 ml/dak, hemoperfüzyonla 200 ml/dak, peritoneal diyalizle <10 ml/dak kan parasetamolden temizlenebilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Genelde parasetamol serum konsantrasyonları ile analjezik etkisi arasında bir korelasyon yoktur.

Pirilamin maleat

Emilim:

Pirilamin için biyoyararlanım çalışmaları yapılmamıştır. Çoğu ilk jenerasyon antihistaminikler iyi emilir.

Dağılım:

Veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde metabolize olur. Oranı bilinmemektedir.

Eliminasyon:

İdrar yoluyla atılır. Piritamin için spesifik veri mevcut değildir. Çoğu ilk jenerasyon antihistaminikler, metabolitleri şeklinde idrar yoluyla atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

Pamabrom

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Parasetamol

Böbrek hastalıkları:

Böbrek yetmezliğinde parasetamol absorpsiyonu normaldir, terminal yarı ömrü ise uzar. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda parasetamolün glukuronid ve sülfat konjugatlarının plazma konsantrasyonları artar ve plazma yarı ömürleri uzar (glukuronid 30.6 saat, sülfat 21.8 saat, normalde 3 saat). Diyaliz hastalarında bu metabolitlerin konsantrasyonları daha da yüksektir. Sistein ve merkaptürik konjugatlarının konsantrasyonları ise son derece düşüktür. Parasetamol metabolitlerinin idrardaki oranları orta derecede renal yetmezliği olanlar hastalar ve sağlıklı bireylerde aynıdır.

Karaciğer hastalıkları:

Karaciğer hastalıklarında parasetamolün yarı ömrü sağlıklı bireylerdekine göre daha uzundur. Alkole bağlı olmayan kronik selim karaciğer hastalığında parasetamol biyoyararlanımı değişmez. Ayrıca terapötik dozlarda verilen parasetamol hastalığın klinik belirtilerini ve laboratuvar parametrelerini ağırlaştırmaz. Parasetamol aktif karaciğer hastalığında, karaciğer yetmezliğinde ve kronik alkolizmde kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Parasetamolün eliminasyon yarı ömrü çocuklarda daha kısadır, yeni doğmuşlarda ise daha uzundur. Prematürelde, yeni doğmuşlarda ve 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjugasyonu başlıca metabolik yoldur. 3-9 yaşları arasındaki çocuklarda idrarda oksidatif metabolizma ürünlerine (NAPQİ) rastlanmaz.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda parasetamolün absorpsiyonu ve dağılım hacmi değişmez; yarı ömrü ve klerensi azalabilir. Ancak bu değişmeler doz ayarlamasını gerektirecek ölçüde değildir.

Pirilamin ve pamabrom

Hastalardaki karakteristik özelliklerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Parasetamol

Deney hayvanlarında yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda gebelik üzerindeki etkisinin incelenmesi için kontrollü araştırma yapılmamıştır. Kronik olarak her gün alınan parasetamolün böbrek fonksiyonlarını bozduğu “analjezik nefropati”ye yol açtığı bildirilmiştir. Parasetamol mutata terapötik dozlar aşıldığında hepatotoksik etki gösterir. Bu etkiyi gösteren ve karaciğerde oluşan bir ara metabolit (N-asetil- benzokinonimin) normalde glutasyon’daki sülfidril grupları tarafından nötrale edilir. Yüksek dozlarda bu sistemin satüre olması sonucu karaciğer proteinlerindeki sülfidril grupları reaksiyona girmeye başlar ve karaciğer nekrozu meydana gelir.

Farelerde akut toksisite testlerinde bulunan LD₅₀ değeri 610 mg/kg’dır. Kedilerde günde 25 mg/kg ve daha sonra 50 mg/kg dozunda 22 hafta süre ile verildiğinde ağır karaciğer nekrozuna neden olmuştur. Sıčanlar ilacın toksik etkisine daha az duyarlıdır. Bu tür için bildirilen LD₅₀ 1000 mg/kg olup bu dozlarda dahi karaciğer nekrozu görülmez. Ayrıca aynı türler için de değişik LD₅₀ değerleri bildirilmiştir.

Pirilamin

Pirilamin sıčanlarda karsinojenik bulunmuř olmakla beraber karsinojenik etkisi benzer yapıdaki antihistaminik olan metapirilinden çok daha düşüktür.

Pirilamin maleatın kronik toksisite ve karsinojenik etkilerinin B6C3F1 fareler üzerinde değerlendirildiği bir çalışmanın sonucu 2 yıl boyunca diyet ile $\leq 1,500$ ppm pirilamin verilen dişi fareler üzerinde karaciğer toksisitesi gözlenirken erkek farelerde gözlenmemiştir. Her iki cinsiyet grubunda ise neoplastik yanıtla ilişkin açık bir kanıt bulunamamıştır.

Pamabrom

Veri bulunmamaktadır.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Kroskarmelloz sodyum

Mikrokristalin selüloz (E 460)

Kolloidal silikon dioksit

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir)

Povidon

Krospovidon

Povidon K30

Magnezyum stearat

Polivinil alkol

Titanyum dioksit (E 171)

Makrogol/ Polietilen glikol

Talk

Ponseu 4R lake (E124)

Siyah demir oksit

6.2.Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3.Raf ömrü

24 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

24 ve 40 film kaplı tablet, şeffaf PVC/PVDC/Al blister ile karton kutuda ambalajlanır.

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 Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ:

Berko İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16-18 Ataşehir/İstanbul

0 216 456 65 70 (Pbx)

0 216 456 65 79 (Faks)

info@berko.com.tr

8.RUHSAT NUMARASI:

2018/677

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: