

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

POLAMİNOFEN 10 mg/ml I.V. infüzyon için çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Parasetamol 10 mg/ml

Yardımcı madde(ler):

Mannitol.....38,5 mg/ml

Disodyum fosfat dihidrat.....0,13 mg/ml

Sodyum hidroksit(pH ayarlayıcı).....y.m

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi

Renksiz veya hafif sarı, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

POLAMİNOFEN, ağrının ya da hiperterminin tedavisi için intravenöz yolun klinik olarak gerekli görüldüğü acil durumlarda ve/veya diğer uygulama yollarının mümkün olmadığı durumlarda (özellikle cerrahi girişimden sonra, orta şiddette ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisinde) endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Hasta ağızdan ilaç alabilecek duruma gelir gelmez uygun bir oral analjezik ilaca geçilmesi tavsiye edilir.

100 ml'lik torba yetişkinler, adölesanlar ve 33 kg'dan daha fazla vücut ağırlığına sahip çocukların kullanımı ile sınırlandırılmıştır.

Tek doz veya tekrarlayan dozlar şeklinde akut ağrı veya ateş için kullanılabilir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Parasetamol çözeltisi 15-dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Doz hasta kilosuna göre ayarlanır. Doz ayarıyla ilgili öneriler aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

Hastanın kilosu	Her bir uygulama dozu	Her bir uygulama volümü	Maksimum uygulanabilecek doz (Kilonun üst sınırına göre)	Maksimum Günlük Doz**
≤10 kg *	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
>10 kg ve ≤ 33kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg maksimum 2 g
> 33 kg ve ≤ 50kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg maksimum 3 g
>50kg ve hepatotoksisite riski varsa	1 g	100 ml	100 ml	3 g
>50kg ve hepatotoksisite için risk yok	1 g	100 ml	100 ml	4 g

*Yeni doğan dönemi kullanımı ile ilgili çok kısıtlı bilgi mevcuttur, doz kesin olarak belirlenmiş değildir. 32 haftanın altında prematüre bebeklerde kullanılması önerilmez.

Kreatin klerensi 30 ml ve altında olan hastalarda günlük doz azaltılmalı ve dozun uygulama aralıkları açılmalıdır.

****Dozlar arasında uygulanabilecek en kısa süre 4 saat olmalıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda bu süre 6 saatten kısa olmamalıdır. 24 saatte 4 dozdan daha fazla uygulanamaz.**

Şiddetli Böbrek Yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dk) parasetamol verilirken, her uygulama arasındaki bekleme süresi minimum 6 saate yükseltilmelidir (Bkz: Bölüm 5.2).

Hepatoselüler bozukluk, kronik alkolizm, kronik malnütrisyon (düşük hepatik glutatyon rezervi), dehidratasyon bulunan erişkinlerde: Maksimum günlük doz 3 g (Bkz: Bölüm 4.4).

100 ml (1000 mg) ilaç torbası doz hatasına (aşırı doz verilmesine) neden olabileceği için bütün halinde 50 kg'ın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

60 ml'ye kadar olan pediyatrik dozlar bir şırınga ile 15 dk'lık bir sürede uygulanır.

Uygulama şekli:

Parasetamol çözeltisi 15 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

POLAMİNOFEN reçetelenirken ve uygulanırken miligram (mg) ve mililitre (mL)'nin karıştırılmasından dolayı oluşabilecek ve ölüm/doz aşımı ile sonuçlanabilecek hatalara karşı dikkatli olunmalıdır. Uygun dozun iletilmesi ve dağılmasının sağlandığında dikkat edilmelidir. İlaç reçetelenirken mg cinsinden ve hacim cinsinden toplam dozun her ikisi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Yenidoğanlar ve infantlarda (≤ 10 kg) dozaj yanlışlarını önlemek ve miligram (mg) ile mililitreyi (mL) birbirine karıştırmamak için, uygulanacak olan hacmin mililitre (mL) cinsinden belirlenmesi önerilir. Uygulanan POLAMİNOFEN hacmi (10 mg/mL) bu ağırlık grubunda asla doz başına 7.5 mL'yi aşmamalıdır. Yenidoğanlarda ve infantlarda (≤ 10 kg) çok düşük hacimler gerekecektir.

Çocuğun vücut ağırlığına ve istenen hacme göre uygun dozu ölçmek için 5 mL'lik ya da 10 mL'lik bir şırınga kullanılmalıdır.

≤ 10 kg olan hastalarda doz aşımına neden olacağından infüzyon için ürün tüm olarak sete bağlanmamalıdır. Verilecek olan volüm enjektöre alınarak %0,9 sodyum klorür veya %5'lik glikoz solüsyonu ile bire dokuz sulandırılarak (1 birim POLAMİNOFEN 9 birim sulandırıcı), en az 15 dakika olacak şekilde infüze edilmelidir.

Polipropilen torbada sunulan her infüzyonluk çözeltide olduğu gibi, özellikle infüzyonun sonunda yakın takip önerilir. Perfüzyonun sonunda yakın takip gerekliliği özellikle santral venöz yol infüzyonu yapılıyorsa hava embolisini önlemek açısından önemlidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dak) her uygulamanın en az 6 saatlik ara ile yapılması önerilir (*bkz. Bölüm 5.2*).

Karaciğer yetmezliği: Kronik veya aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda, özellikle hepatosellüler yetmezliği, kronik alkolizmi, kronik malnütrisyonu (düşük karaciğer glutatyon rezervi) ve dehidratasyonu olanlarda 3 g/gün doz aşılmamalıdır (*bkz. Bölüm 5.2*).

Pediyatrik popülasyon: 100 ml'lik torba 33 kg'dan daha fazla vücut ağırlığına sahip çocukların kullanımı ile sınırlandırılmıştır.

Yeni doğan dönemi kullanımı ile ilgili çok kısıtlı bilgi mevcuttur, doz kesin olarak belirlenmiş değildir. 32 haftanın altında prematüre bebeklerde kullanılması önerilmez.

Yenidoğanlar ve infantlarda (≤ 10 kg) dozaj yanlışlarını önlemek ve miligram (mg) ile mililitreyi (mL) birbirine karıştırmamak için, uygulanacak olan hacmin mililitre (mL) cinsinden belirlenmesi önerilir. Uygulanan POLAMİNOFEN hacmi (10 mg/mL) bu ağırlık grubunda asla doz başına 7.5 mL'yi aşmamalıdır. Yenidoğanlarda ve infantlarda (≤ 10 kg) çok düşük hacimler gerekecektir.

Çocuğun vücut ağırlığına ve istenen hacme göre uygun dozu ölçmek için 5 mL'lik ya da 10 mL'lik bir şırınga kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez. (*bkz. Bölüm 5.2*)

Alkol: Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 g'ı aşmaması gerekir.

4.3 Kontrendikasyonlar

POLAMİNOFEN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Parasetamol, proparasetamol hidroklorür (parasetamolün ön ilacı) veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda,
- Ciddi karaciğer yetmezliği veya aktif karaciğer hastalığı durumunda,

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi Hatası Riski: Miligram (mg) ve mililitre'nin (ml) karıştırılması sonucu meydana gelebilecek ve ilacın kazaen yüksek dozda uygulanması ve ölüme neden olabilen dozlama hatalarına karşı dikkatli olunmalıdır.

Oral uygulama mümkün olur olmaz hemen uygun bir oral analjezik tedavi uygulanması önerilir.

Doz aşımı riskini ortadan kaldırmak için, uygulanan diğer ilaçların parasetamol içerip içermedikleri kontrol edilmelidir.

Önerilenden daha yüksek dozların ciddi karaciğer hasarına yol açma riski vardır. Karaciğer hasarının klinik belirti ve bulguları ilk olarak genellikle 2 gün sonra olmak üzere en fazla genellikle 4-6 gün sonra ortaya çıkar. Antidot tedavisi en kısa zamanda başlatılmalıdır (*bkz; bölüm 4.9.*).

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.

Parasetamol aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmadır:

- Karaciğer yetmezliği,
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi \leq 30 mL/dak) (bkz. Bölüm 4.2 ve bölüm 5.2),
- Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliği (hemolitik anemiye neden olabilir),
- Kronik alkolizm, aşırı alkol tüketimi (her gün 3 kadeh veya daha fazla alkollü iki),
- Anoreksi, bulimia veya kaşeksi, kronik malnütrisyon (hepatik glutatanyon rezervlerinin düşük olması),
- Dehidrasyon, hipovolemi

Anemisi olanlar, 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 hasarına neden olabilir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir.

Bu tıbbi ürün her 100 mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

POLAMİNOFEN diğer ilaçlar ile birlikte uygulandığında istenmeyen etkilerin oluşma riskini arttırabilir.

Fenitoin ile eř zamanlı uygulanması parasetamolün etkililiğini azaltabilir ve hepatotoksisite riskini arttırabilir. Fenitoin tedavisi alan hastalarda yüksek dozlarda ve/veya kronik parasetamol uygulanmasından kaçınılmalıdır. Hastalar hepatotoksisite açısından takip edilmelidir.

Probenesid, glukronik asit ile konjugasyonunu inhibe ederek parasetamolün klerensini yaklaşık 2 katı azaltır. Probenesid ile birlikte tedavide parasetamol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Salisilamid, parasetamolün eliminasyon yarı ömrünü uzatabilir. Kısa süreli kullanımda parasetamol ve salisilatların kombine dozunun tek başına önerilen parasetamol veya salisilat dozunu aşmaması önerilir. Diflünisal, parasetamolün plazma konsantrasyonunu %50 artırarak parasetamole bağlı hepatotoksisite riskini artırabilir.

Enzim indükleyici maddelerin birlikte alımında dikkatli olunmalıdır. Bu maddeler arasında barbitüratlar, izoniazid, antikoagülanlar, zidovudin, amoksisilin+klavulanik asit ve etanol sayılabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Fenitoin, barbitüratlar, karbamazepin gibi antikonvülsanlar, parasetamolün hepatotoksik metabolitlere dönüşümünün artması nedeniyle parasetamole bağlı karaciğer toksisitesini artırabilir. Antikonvülsan kullanımı sırasında önerilen dozların üzerinde parasetamol alan hastalarda parasetamole bağlı hepatik toksisite riski artar.

Aşırı alkol tüketiminin parasetamole bağlı hepatotoksisite riskini artırdığına dair bir takım veriler olduğundan, kronik alkolikler parasetamolün düzenli ve aşırı kullanımı veya kronik alkol tüketiminden sakınmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Parasetamolün uzun süre yüksek dozda antikoagülanlarla (kumarin veya indandion türevi) birlikte kullanılması, büyük ihtimalle prokoagülan faktörlerin hepatik sentezinin azalmasına bağlı olarak antikoagülan etkiyi arttırabilir. Uzun süreli, yüksek dozda parasetamol tedavisi başlatıldığında veya sona erdirildiğinde protrombin zamanının artışı izlenirse antikoagülan doz ayarlaması gerekli olabilir. Bu durum nadiren kullanımda veya 2 g/gün'ün altındaki kronik kullanılan dozlar için geçerli değildir.

Etkileşiminin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, izoniyazidin parasetamol ile birlikte kullanımı hepatotoksisite riskinin artmasına neden olabilir.

Antikoagülanlar: Parasetamol enjeksiyonunun (günde 4 gr, en az 4 gün) oral antikoagülanlar ile birlikte kullanılması INR değerlerinde sapmalara neden olabilir. Bu nedenle, ilacın birlikte

kullanıldığı süre boyunca ve Parasetamol enjeksiyonu ile tedavi tamamlandıktan 1 hafta sonrasına kadar INR değerleri yakından izlenmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

POLAMİNOFEN'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına yönelik yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Parasetamol intravenöz kullanım için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin 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.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

POLAMİNOFEN'in gebelik sırasında, sadece yararının muhtemel risklere karşı yüksek olduğu durumlarda kullanılması tavsiye edilir.

Gebelik durumunda önerilen pozoloji ve süreye kesinlikle uyulmalıdır.

Doz aşımına maruz kalınan gebeliklerle ilgili ileriye yönelik veriler malformasyon riskinde bir artış göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

Oral uygulamadan sonra, parasetamol az miktarda anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Emzirilen bebekler üzerinde herhangi bir istenmeyen etki bildirilmemiştir. Emziren kadınlarda POLAMİNOFEN kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda parasetamolün intravenöz formu ile üreme çalışmaları yapılmamıştır. Parasetamolün fertilite üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını gösteren yeterli veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

POLAMİNOFEN'in araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Ancak, bazı kişilerde bulantı veya kusmaya neden olabilir (*bkz. Bölüm 4.8*). Bu nedenle hastalar uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim

Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, POLAMİNOFEN ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers etkiler de seyrek veya çok seyrek olarak görülmüştür:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); 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)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok Seyrek: Trombositopeni, Lökopeni, Nötropeni

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Karaciğer transaminaz düzeylerinde artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Malezi

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Pazarlama sonrası deneyim

Aşağıda listelenen advers etkiler pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilmiştir; ancak görülme sıklıkları bilinmemektedir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, anafilaksi, hipersensitivite reaksiyonu, anjiyonörotik (Quincke's) ödem

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Taşikardi

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: Fulminan hepatit, hepatik nekroz, karaciğer yetmezliği, karaciğer enzimlerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Uygulama yeri reaksiyonu

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 mensupları 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: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Özellikle yaşlı hastalarda, genç çocuklarda, karaciğer hastalığı olanlarda, kronik alkolizm durumunda, kronik malnütrisyonu olan hastalarda ve enzim induksiyonu yapan ilaç kullanan hastalarda karaciğer hasarına neden olabilir. Bu durumlarda doz aşımı ölümcül olabilmektedir.

Yetişkinlerde tek doz 7.5g veya daha fazla parasetamol alındığında ve çocuklarda tek dozda 140 mg/kg dozunda alındığında toksisite olasılığı vardır; koma ve ölüme gidebilen akut veya fulminan karaciğer yetmezliği, hepatoselüler yetmezlik, metabolik asidoz ve ensefalopati ile karakterize komple ve geri-dönüştürülebilir hepatik nekroza neden olan hepatik sitoliz görülür. Dahası, aşırı dozun zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. 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. ¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ 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.

Semptom ve belirtiler: Solgunluk, anoreksi, bulantı, kusma ve karın ağrısı parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır (genelde ilk 24 saat içinde). Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler (hepatik transaminaz seviyesi (AST, ALT), laktat dehidrojenaz ve bilirubin) yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1

ila 6 gün görülmeyebilir. Karaciğer hasarı klinik semptomları genellikle 2 gün içinde görülür ve 4-6 gün içinde maksimum seviyeye ulaşır.

Tedavi: Hasta acilen hastaneye götürülmelidir. Tedaviye başlamadan önce plazma parasetamol tayini için, doz aşımından sonra mümkün olduğu en kısa süre içinde bir tüp kan alınmalıdır. Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için absorpsiyonu azaltmak (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-Asetilsistein (mümkünse 10 saatten önce) veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile hali hazırda tedavi edilmişse 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 sonrasında kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-Asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Parasetamol aşırı dozajın takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirebilir.

Semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Hepatik testler tedavinin başlangıcında yapılmalı ve her 24 saatte bir tekrar edilmelidir. Bir çok vakada hepatic transaminaz seviyeleri 1-2 hafta içinde normale döner. Çok ciddi vakalarda karaciğer transplantı gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer analjezik ve antipiretikler

ATC kodu: N02BE01

Parasetamolün analjezik ve antipiretik özelliklerinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, etkisini santral ve periferik yolla gösterdiği düşünülür.

POLAMİNOFEN ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer.

POLAMİNOFEN verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Etki mekanizması

Emilim:

1 g parasetamol infüzyonunu takip eden parasetamol biyoyararlanımı, 2 g propasetamol infüzyonunu (1g parasetamol içerir) takip eden biyoyararlanım ile benzerdir.

15 dakikalık 1 g parasetamol intravenöz infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) yaklaşık 30 $\mu\text{g/ml}$ 'dir.

Dağılım:

Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. 1g parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları (yaklaşık 1,5 $\mu\text{g/ml}$) gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Parasetamol, yetişkinlerde başlıca iki majör hepatik yolla karaciğerde metabolize olur: glukronik asit konjügasyonu ve sülfirik asit konjügasyonu. İkinci yol terapötik dozların üzerindeki dozlarda hızla satüre olur. Küçük bir fraksiyonu (%4'ten az) sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-asetil benzokinon imine metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartlarında, azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir, sistein ve merkaptürik asit ile konjüge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar.

Eliminasyon:

Parasetamol metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun %90'ı 24 saat içinde başlıca glukuronat (%60-80) ve sülfat (%20-30) konjugatları olarak atılır. %5'inden daha azı değişmeden elimine edilir.

Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klerensi 18 L/saat'tir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 g'a kadar doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klerensi $\leq 10-30$ mL/dak) parasetamolün eliminasyonu kısmen gecikir, eliminasyon yarı ömrü 2-5.3 saat olur. Ciddi böbrek yetmezliği olanlarda glukuronat ve sülfat konjugatlarının eliminasyonu sağlıklı kişilerden 3 kat daha yavaş olur. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dak) uygulamaların en az 6 saat arayla yapılması önerilir (*bkz. Bölüm 4.2*).

Karaciğer yetmezliği: Parasetamol karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmıştır. Bir çalışmada, kronik stabil karaciğer yetmezliği olan altı deneğe 5 gün süreyle günde 4 g parasetamol verilmiştir. Her gün üçüncü ve dördüncü 1 g dozun ortasında tayin edilen plazma parasetamol konsantrasyonları, toksik seviyelerin oldukça altında olan, 4,5 $\mu\text{g/ml}$ ile 26.7 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişmektedir. Belirgin parasetamol birikimi gözlemlenmemiştir ve hastaların klinik durum veya laboratuvar değerlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü sağlıklı deneklerde bildirilenden belirgin derecede farklı değildir ve 3,4 saattir. Aynı çalışmada, kronik stabil karaciğer yetmezliği olan 20 ilave denek çift-periyotlu çapraz bir çalışmaya randomize edilmiştir ve 13 gün boyunca günde 4 g doz almışlardır. Bir denekte karaciğer fonksiyon testlerinde (LFTs) yükselme olmuştur ancak bu episod düzeldikten sonra, birbirini izleyen iki uygulamada anormallik gözlenmemiştir. LFTs'deki bu yükselmenin ilaçla ilgili olmadığı ve parasetamolün kronik stabil karaciğer yetmezliği olan hastalarda terapötik dozlarda kullanımının kontrendike olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bazı klinik çalışmalar, alkolik siroz dahil kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda parasetamol metabolizasyonunun hafifçe bozulduğunu göstermiştir. Bu durum parasetamol plazma konsantrasyonlarındaki artış ve eliminasyon yarı ömründeki uzama ile gösterilmiştir. Bu raporlarda, parasetamolün plazma yarı ömründeki artış karaciğerin sentetik kapasitesindeki azalma ile ilişkilidir. Sonuç olarak parasetamol karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve CYP2E1 indüksiyonundan kaynaklanan özellikle alkolik siroz gibi aktif hastalık varlığında kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon: Parasetamolün 0-1 yaş arası bebeklerde ve çocuklarda gözlenen farmakokinetik parametreleri, yetişkinlerde gözlenenlere benzer olmakla birlikte plazma yarı ömürleri yetişkinlerinkinden 1.5-2 saat daha kısadır. Yenidoğanların plazma yarı ömrü 0-1 yaş arası bebeklerinkinden yaklaşık 3.5 saat daha uzundur.

Yenidoğanlarda, 0-1 yaş arası bebeklerde ve 10 yaşa kadar çocuklarda yetişkinlere göre daha az glukuronat ve daha çok sülfat konjugatı elimine ederler. Parasetamol ve metabolitlerinin toplam atılımı her yaşta aynıdır.

Geriyatrik popülasyon: Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlı hastalarda değişmez. Bu hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojeniz, mutajenez, fertilité yetersizliği

Parasetamolün rat ve farelerin diyetindeki etkisi 2 yıl süreyle 0, 600, 3000 ve 6000 PPM'de incelenmiştir. Parasetamol, erkek ratlarda olduğu gibi erkek ve dişi farelerde de non-karsinojenik bulunmuştur. Dişi ratlarda mononükleer hücre lösemisinin görölme sıklığında artışa bağlı olarak karsinojenik aktivite şüphesi kaydedilmiştir.

Parasetamolün genotoksisite ve karsinojenisitesi üzerine literatürlerin karşılaştırmalı bir derlemesinde parasetamolün genotoksik etkilerinin sadece önerilen aralığın üzerindeki dozlarda ortaya çıktığını ve güçlü karaciğer ve kemik iliği toksisitesi ile sonuçlandığını göstermiştir. Parasetamolün terapötik dozlarında genotoksisite eşik değerine ulaşılmamıştır.

Hayvan toksisitesi

Klinik öncesi veriler insanlarda Kısa Ürün Bilgisi'nin diğer bölümlerinde yer alan bilgilerin dışında bir zararı göstermez. POLAMİNOFEN ile sıčanlarda ve tavşanlarda yapılan lokal tolerans çalışmaları, iyi tolere edildiğini göstermiştir.

Kobaylarda gecikmiş kontakt aşırı duyarlılığın olmadığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Sistein hidroklorür monohidrat

Disodyum fosfat dihidrat

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

POLAMİNOFEN diğer ilaçlarla karıştırmamalıdır (*bkz. Bölüm 4.5*).

6.3 Raf ömrü

24 ay

Mikrobiyolojik açıdan, açma metodu mikrobiyal kontaminasyon riskini bertaraf etmediği sürece, ürün açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmazsa, kullanma sırasındaki saklama sürelerinden ve şartlarından kullanıcı sorumludur.

%0,9 sodyum klorür ve %5 dekstrozu çözeltileri ile seyreltilmesinden sonra en geç bir saat içerisinde kullanılmalıdır.

POLAMİNOFEN için açılmış veya seyreltilmiş çözeltilerin kullanılabilirlik süresi, infüzyon süresi dahil, 1 saatten fazla değildir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

Buzdolabında saklamayınız, dondurmayınız.

Torbayı alüminyum dış ambalajında saklayınız. Dış ambalaj açıldıktan sonra ürün hemen kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

POLAMİNOFEN 10 mg/ml I.V. İnfüzyon İçin Çözelti, alüminyum dış torba içinde 100 ml'lik PP torbalarda setsiz formda satışa sunulmaktadır.

Ambalaj boyu: Tekli ve 12 torbalık kutularda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Uygulamadan önce, görsel olarak üründe partikül madde ve renk değişikliği kontrolü yapılmalıdır. Tek seferde kullanılmalıdır. Kullanılmayan çözeltiler atılmalıdır.

Sterilizasyon işleminin sonucu olarak torba ile dış ambalaj arasında nemlenme görülebilir. Bu solüsyonun kalitesini etkilemez.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanma Talimatı

Kullanım öncesi çözelti kontrol edilmelidir.

Uygulama steril apirojen setlerle intravenöz yoldan yapılır.

Yalnızca berrak, partikülsüz ve ambalaj bütünlüğü bozulmamış ürünler kullanılmalıdır.

Uygulama seti ürüne ilişitirdikten sonra uygulamaya en kısa sürede başlanmalıdır.

Torbadaki artık havaya bağlı olarak meydana gelebilecek bir hava embolisini önlemek için, başka infüzyon sıvılarıyla seri bağlantı yapılmamalıdır.

Çözelti steril uygulama seti aracılığıyla aseptik teknik kullanılarak uygulanmalıdır. Sisteme hava girmemesi için uygulama setinden, kullanım öncesi sıvı geçirilmelidir.

Ek ilaçlar, aseptik koşullarda enjeksiyon ucundan bir iğne yardımı ile infüzyon öncesi ve sırasında katılabilir. Oluşan son ürünün izotonisitesi parenteral uygulama yapılmadan önce belirlenmiş olmalıdır.

Hastaya uygulamadan önce eklenmiş ilacın çözeltiyle tümüyle karışmış olması gereklidir. Ek ilaç içeren çözeltiler, ilaç eklenmesinden hemen sonra kullanılmalıdır; daha sonra kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

Çözeltiye ek ilaç katılması ya da yanlış uygulama tekniği, üründeki pirojen kontaminasyonuna bağlı ateş reaksiyonuna neden olabilir. Advers reaksiyon görülmesi durumunda infüzyona hemen son verilmelidir.

Kısmen kullanılmış çözeltiler saklanmamalıdır.

Kısmen kullanılmış torbalar yeniden hastaya uygulanan sistemlere bağlanmamalıdır.

Açmak için:

1. Dış ambalajın sağlamlığını ve sızıntı olup olmadığını kontrol ediniz; ambalaj hasar gördüyse kullanmayınız.

2. Koruyucu dış ambalajı yırtarak açınız.
3. Koruyucu ambalaj içindeki torbanın sağlam olup olmadığını sıkarak kontrol ediniz. Torba içindeki çözeltinin berraklığını ve içinde yabancı madde içermediğini kontrol ediniz.

Uygulama hazırlıkları:

1. Torbayı asınız.
2. Uygulama ucundaki koruyucu kapağı çıkarınız.
3. Uygulama setinin spaykını, uygulama ucuna sıkıca batırınız.
4. Çözeltinin hastaya uygulanması için setin kullanım talimatına uyulmalıdır.

Ek ilaç ekleme:

Dikkat: Tüm parenteral çözeltilerde olduğu gibi, ürüne eklenecek tüm maddeler ürünle geçimli olmalıdır. Ürüne ekleme yapılacaksa, hastaya uygulamadan önce son karışımında geçimlilik kontrol edilmelidir.

Uygulama öncesi ilaç ekleme

1. İlaç uygulama ucu dezenfekte edilir.
2. Eklenecek ilaç 19-22 gauge kalınlığındaki bir iğnesi olan enjektörle torba içine eklenir.
3. Çözelti ve içine eklenen ilaç iyice karıştırılır. Potasyum klorür gibi yoğun ilaçlarda torbanın uygulama çıkışına, yukarı pozisyondayken hafifçe vurularak karışması sağlanır.

Dikkat: İçine ek ilaç uygulanmış torbalar saklanmamalıdır.

Uygulama sırasında ilaç ekleme

1. Setin klempini kapatılır.
2. İlaç uygulama ucu dezenfekte edilir.
3. Eklenecek ilaç 19-22 gauge kalınlığındaki bir iğnesi olan enjektörle ilaç uygulama ucundan uygulanır.
4. Çözelti askısından çıkarılır ve ters çevrilir.
5. Bu pozisyondayken torbanın uygulama çıkışı ve enjeksiyon girişine hafifçe vurularak çözelti ve ek ilacın karışması sağlanır.
6. Torba eski konumuna getirilerek klemp açılır ve uygulamaya devam edilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : Vakıflar OSB Mahallesi
Sanayi Caddesi No:22/1
Ergene/Tekirdağ
Tel : 0 282 675 14 04
Faks : 0 282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI

2016/625

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

05.09.2016

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ