

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRİPİN BEBE Pediatrik Şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir ölçek (5ml). 120 mg parasetamol içerir.

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol	0,570 g/5 ml
Alkol (etanol)	0,446 g/5 ml
Şeker	1,300 g/5 ml
Metil paraben	0,0036 g/5ml
Propil paraben	0,0015 g/5ml

Diğer yardımcı maddeler için (bkz: bölüm 6.1)

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Berrak, kırmızı renkli, özel kokulu viskoz şurup

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Çocuklarda hafif ve orta şiddetli ağrılar ile ateşin semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

1-6 yaşa kadar: 5-10 ml (1-2 ölçek; 120-240 mg parasetamol)

3 ay-1 yaşa kadar: 2.5-5 ml (1/2-1 ölçek; 60-120 mg parasetamol).

3 ayın altındaki bebekler: 2. ayda aşı sonrası ateş görülen bebeklere 2.5 ml (1/2 ölçek)'lik bir doz uygundur. İki ayın altındaki bebeklerde kullanılmamalıdır.

Bu pediatrik dozlar, her doz arasında 4 saat veya daha uzun aralık bırakılarak günde 4 kez tekrarlanabilir.

Maksimum günlük doz 10-15 mg/kg bölünmüş dozlar halinde 60 mg/kg'dır.

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

Hekim önerisi olmadan 3 ardışık günden daha uzun kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral olarak uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Bkz: Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Geriatrik popülasyon:

Farmasötik form itibariyle bu yaş grubuna ait veri bulunmamaktadır.

Parasetamol zinde-hareketli yaşlılarda erişkinlerdeki dozlam şeması ile uygulanabilir.

Düşkün, hareketsiz yaşlılarda ise doz azaltılmalı, dozlam aralığı uzatılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Parasetamol veya bileşenlerinden herhangi birine aşırı duyarlılık

Şiddetli karaciğer (Child Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliği

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anemisi olanlar, akciğer hastaları, 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.

Parasetamolu ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya 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 ölümlerle sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Kronik kullanımda rutin günlük dozlarda ve akut yüksek dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yüksek olabilir.

Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar 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) yol açabilir.

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

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

Parasetamol içeren diğer ilaçların GRİPİN BEBE 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 önerilir.

Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İçeriğinde bulunan metil ve propil parahidroksibenzoatlar (geç tipte) alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Propilen glikol, çocuklarda 200 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda alındığında alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

Bu tıbbi üründe hacmin %11'i kadar alkol (etanol) vardır. Her 5 ml dozda 446 mg etanol içerir. Yani her dozda, 11 ml biraya veya 4,58 ml şaraba eşdeğer etanol vardır. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha geç ortaya çıkmasına neden olabilir.

Metoklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.

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

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

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamini bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, "uluslararası normalleştirilmiş oran" (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı, oral

antikoagulan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.

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

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin) eşzamanlı kullanılması nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır.

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.

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

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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. Yine de çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

GRİPİN BEBE'nin gebelikte kullanım güvenliliği belirlenmemiştir. Parasetamol plasentadan geçer ve maternal konsantrasyona benzer bir fetal konsantrasyona ulaşır. Bununla beraber, parasetamolün insan gebeliğindeki güvenliliği ile ilgili epidemiyolojik kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin anne adayının kısa süreli parasetamol kullanması teratojenik etki oluşturmamıştır.

Laktasyon dönemi

Parasetamol anne sütüne geçer (650 mg oral dozun %1'inden daha azı). Ancak, emziren anne tarafından terapötik dozlarda kullanılmasının bebekte bir risk oluşturması beklenmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerindeki etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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)

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)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon (%2,9)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları/bozuklukları

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları/bozuklukları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Sıklık bilinmiyor: Bronkospazm*, anafilaktik çok, alerji testi pozitif**, immün trombositopeni***

Sinir sistemi hastalıkları/bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı (%5.1), baş dönmesi (% 3.58), uyuklama (%6.97), parestezi (%5.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları/bozuklukları

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu (%1)

Vasküler hastalıklar/bozukluklar

Çok seyrek: Purpura

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar/bozukluklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu (%2.7)

Gastrointestinal hastalıklar/bozukluklar

Yaygın: Bulantı (%2.3), diyare (%4.7), dispepsi (%2.3), flatulans (%2.3), karın ağrısı (%3.9), konstipasyon (%3.9), kusma (%7.8)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (%0.13)

Hepatobilyer hastalıklar/bozukluklar

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17.4)

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı (%4.2)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları/bozuklukları:

Bilinmiyor: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir.
Uzun süreli uygulamada papiller nekroz bildirilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar/bozukluklar

Yaygın: Yüz ödemi (%4.5)

Yaygın olmayan: Periferik ödem (%1)

Çok seyrek: Ateş, asteni

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Yaygın olmayan: Post-tonsillektomi kanaması (%0.5)

Yaygın: Post-ekstraksiyon kanaması (%3.3).

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

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

***İmmün trombositopeni: Parasetamol ve parasetamol sülfat varlığında antikorlar trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptörlerine bağlanır. Parasetamol tedavisinin kesilmesi parasetamolün plasebo ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile karşılaştırıldığı 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında istenmeyen etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir. Parasetamol ile nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların karşılaştırıldığı 2100 hastayı kapsayan ikinci bir literatür taramasında parasetamol grubunda ilacın etkisinin yetersiz olması nedeniyle tedaviyi bırakma daha sık gözlenmiştir. Parasetamol tedavisi gören her 10 hastadan biri tedaviyi yarıda kesmiş, ayrıca her 15 hastadan biri ilacın etkisini yetersiz bulduğu için tedaviyi kesmiştir. NSAİİ'lar ile karşılaştırıldığında istenmeyen etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür. Klinik laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün istenmeyen etkileri ve laboratuvar değerlerindeki değişimler plasebonunkilerden farksız bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal değerlerdeki değişimler ilacın toksik dozlarda alındığını gösterir. İlaç toksik dozlarda alınmışsa aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (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 milimol/L'nin üstüne çıkması prognozun iyi olmadığını gösteren belirtilerdir. Parasetamolün advers ve toksik etkilerine karşı cinsiyet, ırk, boy, ağırlık, vücut yapısı, yaşam şekli ve yerine bağlı duyarlılık farkları bildirilmemiştir. Bunların dışında parasetamolün toksik etkilerine karşı duyarlılığı arttıran risk faktörleri ilaç etkileşimleri bölümünde yer almaktadır (Bkz. 4.5).

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yetişkinlerde 10 gram üzerinde kullanılması halinde toksisite gelişme olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben gelişen karaciğer hasarı geçici olarak daha seyrekdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun 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. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

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

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 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, hepatoksisite 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 eşliğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol doz aşımını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: N02BE01

Farmakoterapötik grup: Analjezikler

Parasetamol, analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamolün terapötik etkilerinin, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Parasetamolün periferik siklooksijenaza oranla santral siklooksijenaz üzerine daha etkili inhibitör olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf anti-enflamatuvar özellik gösterir. Bu durum, enflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksidler