

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARACEROL 10 mg/ml İ.V. İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Parasetamol 10 mg/ml

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi

Renksiz, berrak çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PARACEROL, 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.

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.

Hasta ağırlığı	Tek doz	Maksimum günlük doz
≤10 kg	<b>7.5 mg/kg</b> Parasetamol/uygulama (0.75 ml çözelti/kg)	-Günde en fazla dört kez -Uygulamalar arasında en az 4 saat aralık bırakılmalıdır. <b>-Maksimum günlük doz 30 mg/kg'ı aşmamalıdır.</b>
>10 kg ve ≤33 kg	<b>15 mg/kg</b> Parasetamol/uygulama (1.5 ml çözelti/kg)	-Günde en fazla dört kez -Uygulamalar arasında en az 4 saat aralık bırakılmalıdır. <b>-Maksimum günlük doz 60 mg/kg'ı aşmamalıdır.</b> (maksimum günlük doz 2 g.)
>33 kg ve ≤50 kg	<b>15 mg/kg</b> Parasetamol/uygulama (1.5 ml çözelti/kg)	-Günde en fazla dört kez -Uygulamalar arasında en az 4 saat aralık bırakılmalıdır. <b>-Maksimum günlük doz 60 mg/kg'ı aşmamalıdır.</b> (maksimum günlük doz 3 g.)
>50 kg	<b>1 g parasetamol/ uygulama</b> (bir 100 ml flakon)	-Günde en fazla dört kez -Uygulamalar arasında en az 4 saat aralık bırakılmalıdır. <b>-Maksimum günlük doz 4 g'ı aşmamalıdır.</b>

**\*Pre-term yeni doğanlar:** Pre-term yeni doğanlar için herhangi bir güvenilirlik ve etkililik verisi mevcut değildir. (bkz. Bölüm 5.2)

**\*\*Maksimum günlük doz:** Yukarıdaki tabloda sunulduğu gibi maksimum günlük doz, parasetamol içeren başka bir ürün kullanmayan hastalara yöneliktir. Toplam doz hesaplanırken, oral-rektal-i.v. vb yollarla verilen bütün parasetamol dozları göz önünde bulundurulmalıdır.

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

100 ml'den az olan dozlar verilirken, ilaç flakonundan çekilerek ayrı olarak verilmelidir.

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

<10 kg olan hastalarda cam flakon asılmadan infüzyon yapılmalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

Parasetamol çözeltisi 15 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

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

Pediyatrik dozaj için PARACEROL ayrıca seyreltilerek de uygulanabilir. Ancak sadece 1:10'a kadar %0.9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 glukoz çözeltisi kullanılabilir. (dokuz hacim diluanda bir hacim parasetamol) Seyreltilmiş çözelti hazırlandıktan sonra bir saat içinde (infüzyon süresi dahil) kullanılmalıdır.

Cam ampülde 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  $\leq 30$  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 3g/gün doz aşılmamalıdır. (bkz. Bölüm 5.2.)

**Pediyatrik popülasyon:** PARACEROL, 33 kg'ın üzerindeki (yaklaşık 11 yaşında) çocuklarda kullanılabilir. (bkz. Bölüm 5.2.)

**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

PARACEROL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Parasetamol, proparasetamol hidroklorür (parasetamolün ön ilacı) veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda,
- Ciddi karaciğer yetmezliği veya aktif karaciğer hastalığı durumunda,
- G6PD eksikliği olan hastalarda.

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.)

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.

Parasetamol aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- 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 içki),
- Anoreksi, bulimia veya kaşeksi, kronik malnütrisyon (hepatik glutatyon 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.**

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Fenitoin ile eş zamanlı uygulanması parasetamolün etkililiğini azaltabilir ve hepatotoksisite riskini artırabilir. 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.

Salisamid, 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 kullanımını 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 sakıncaları 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 artırabilir. 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.

PARACEROL diğer ilaçlar ile birlikte uygulandığında istenmeyen etkilerin oluşma riskini artırabilir.

*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)**

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.

### **Gebelik dönemi**

**PARACEROL**'ün 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 **PARACEROL** kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlarda parasetamolün intravenöz formu ile üreme çalışmaları yapılmamıştır. Ancak, oral yoldan yapılan çalışmalarda herhangi bir malformasyon ya da fetotoksik etki görülmemiştir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

**PARACEROL**'ün 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, **PARACEROL** ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers etkiler de seyrek veya çok seyrek olarak görülmüştür:

Sıklıklar řu 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)

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Seyrek: Malezi

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Hipotansiyon

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Karaciğer transaminaz düzeylerinde artış

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Trombositopeni

### *Pazarlama sonrası deneyim*

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

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Trombositopeni

### **Kardiyak hastalıklar**

Taşikardi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bulantı, kusma

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Uygulama yeri reaksiyonu

### **Hepato-bilier hastalıkları**

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

### **Bağımsızlık sistemi hastalıkları**

Anafilaktik şok, anafilaksi, hipersensitivite reaksiyonu, anjiyonörotik (Quineke's) ödem

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Eritem, flushing, pruritus, döküntü, ürtiker

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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-dönüşsüz 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. <sup>14</sup>C-aminopirinden sonra <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 alınımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

**Semptom ve belirtiler:** Solgunluk, anoreksi, bulantı, kusma ve karın ağrısı parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alınımını takiben 1 ila 6 gün görülmeyebilir.

**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 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 sonrasına 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. 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.

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

Parasetamol 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 µg/ml)

**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 µg/ml ) gözlenmiştir.

**Biyotransformasyon:**

Parasetamol, yetişkinlerde başlıca iki majör hepatik yolla karaciğerde meabolize 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 ve 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  $\leq 30$  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 µg/ml ile 26,7 µg/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.

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

#### *Karsinogenez, mutajenez, fertilité yetersizliđi*

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-karsinogenik bulunmuştur. Diři ratlarda mononükleer hücre lösemisinin görülme sıklığında artışa bağlı olarak karsinogenik aktivite şüphesi kaydedilmiştir.

Parasetamolün genotoksisite ve karsinogenisitesi 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. PARACEROL ile sıçanlarda 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 pH 5.5

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

PARACEROL diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.5)

### **6.3 Raf ömrü**

12 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 dekstroz çözeltileri ile seyreltilmesinden sonra en geç bir saat içerisinde kullanılmalıdır.

PARACEROL 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.

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Silikon elastomer kauçuk tıpa üzerinde Alu kapüşonlu PP flip-off kapaklı renksiz Tip II 100 ml cam flakon.

Ambalaj boyu: 12 flakonluk 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.

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

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

**Adı** : POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

**Adresi** : Kale Mah. Sanayi Cad. No:82  
Misinli - Çorlu/TEKİRDAĞ

**Tel** : 0 282 675 14 04

**Faks** : 0 282 675 14 05

**8. RUHSAT NUMARASI**

2014/184

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

20.02.2014

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**