Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/101/medaset-120mg-5ml-surup
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N02BE01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEDASET 120 mg/5ml Şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir ölçek (5 ml), 120 mg parasetamol içerir

Yardımcı maddeler:
Metil paraben …… 5.0 mg
Propil paraben …….. 0.5 mg
Ponceau 4R …… 0.5 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup
Açık kiraz kırmızısı renkli, berrak, hafif viskoz çözelti

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 yasa 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 alman parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir.

Hekim önerisi olmadan 3 ardışık günden daha uzun kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:
Oral olarak uygulanır. MEDASET'in koyu kıvamı ilacın kaşıktan dökülmesini önler ve daha kolay uygulanmasını sağlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:
Bkz: Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Geriyatrik 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.

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 kullanımın bırakılması ve altenatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu giizlenen kigi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümle 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 parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

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

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 parasetamolü 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 MEDASET 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.

İçeriğinde bulunan Ponceau 4R alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

İçeriğinde bulunan metil paraben ve propil paraben alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim 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, gastrik boşalmanın hızlanmasına yol açan ilaçlar, parasetamolün daha hızlı absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir hızlanmaya neden olabilirler.

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

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

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamine 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 parasetamolü kullanmamalıdır.

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

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin)'in eşzamanlı kullanılması, akyuvar hücresi sayısında azalmaya (Nötropeni) yönelik 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 sebebiyet vermektedir.

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 absorbsiyon hızı azalabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi B'dir.

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 / fötal 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
MEDASET'in gebelikte kullanım güvenliliği belirlenmemiştir. Parasetamol plasentadan geçer ve maternal konsantrasyona benzer bir fötal 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 çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (> 1/10.000 ila <1/1.000); Çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerlerden hareketle tahmin edilemiyor)

Deri ve deri alti doku hastalıkları
Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyödem, 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 şok, alerji testi pozitif**, immun 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 mediyastinal 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)

Hepatobiliyer 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, anafılaksi) olan hastaların %15.5' unda pozitiftir.
***İmmun 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 laboratuar 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 alanın 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 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 karsı 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 göreceli olarak daha seyrektir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yanlanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. ^{14}C-aminopirinden sonra $^{14}C0_2$ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu plazma parasetamol konsantrasyonu veya yanlanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasan 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 aşın doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasan ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve *belirtiler:*
Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol doz aşımının sık görülen erken semptomlandır. 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, absorbsiyonu 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 eşiğinin %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 peri ferik 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 hücresel peroksidler içermesi ve bu hücresel peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince barsaklardan pasif transfer ile olur. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonu formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında meydana gelir. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımda tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlammının uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanımı 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yaklaşık %90'a yükselir.

Dağılım:
Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0.95 l/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz. Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon :
Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yanlanma ömrü 1.5-2.5 saattir. Parasetamol karaciğerde metabolize olur. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Uygulanan parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşın birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.
Çocuklarda (3-10 yaş) ve yenidoğanlarda (0-2 gün) parasetamolün başlıca metaboliti parasetamol sülfattır.

Eliminasyon:
Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klerensi yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır. Parasetamolün renal klerensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır.
Parasetamolün total eliminasyon hızı açısından çocuklarla erişkinler arasında yaşla ilişkili bir farklılık yoktur.

Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:
Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri deposu tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da, karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler.

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Renal yetmezlikte farmakokinetik: 2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonuyla kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Hepatik yetmezlikte farmakokinetik: Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık %75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutatyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda

bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalığında önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Yaşlılarda farmakokinetik: Genç ve yaşlı sağlıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünülmemektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klerensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşündüren kanıtlar vardır.

Çocuklarda farmakokinetik: Çalışmalar 0-2 gün arasındaki yeni doğanlarda ve 3-10 yaş arasındaki çocuklarda parasetamol major metabolitinin parasetamol sülfat olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, major metabolitin glukoronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Parasetamol erişkin sıçanlarda oral uygulama ardından hafif toksisite saptanmıştır. Yavru sıçanlarda ise hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olması nedeniyle daha toksik bulunmuştur. Akut toksisite belirtileri kusmaya neden olmuştur. Kronik uygulamada kilo artışında azalma, diürez, asidüri ve dehidratasyon ve enfeksiyona duyarlılık gibi etkiler gözlenmiştir.

Sıçanlarda, hepatotoksik doz düzeyinde potansiyel bir genotoksisite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak açıklanmıştır.

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserin
Sorbitol solüsyonu (% 70)
Polivinilpirolidon K-90
Metil paraben
Propil paraben
Sodyum sitrat
Sitrik asit
Sodyum siklamat
Sakarin sodyum
Ponceau 4R
Dağ çileği aroması
Distile su k.m.

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar:
25° C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır. Kullanmadan önce çok iyi çalkalanmalıdır. MEDASET şurup sulandırılmadan kullanılır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Tip III renkli cam şişede (100 ml) ve 15 ml'lik plastic ölçü ile

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66 Üsküdar / İstanbul
Tel. : 0216 492 57 08
Faks : 0216 334 78 88
E-posta : info@kocakilac.com

8. RUHSAT NUMARASI
212/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 30.07.2007
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-