

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

MEDASET 120 mg/5ml pediatrik urup

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Metil paraben5 mg

Propil paraben0,5 mg

Ponceau 4R 0,5 mg

Sorbitol solüsyonu (%70)...1275 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖT K FORM

urup

Açık kiraz kırmızısı renkli, berrak, hafif viskoz çözelti

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Çocuklarda hafif ve orta iddetli a rılar ile ate in semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji/uygulama sıklı ı ve süresi:

Önerilenden yüksek dozlarda kullanılmamalıdır.

Mümkün olan en kısa süreli tedavide, etkilili i sa lamak için gerekli olan en dü ük dozda kullanılmalıdır.

6 saatte bir 10-15 mg/kg/doz (30 kg üstü çocuklarda bir defada maksimum 500 mg), günlük maksimum doz 60 mg/kg (30 kg üstü çocuklarda günlük maksimum 2 gram) olarak önerilir.

Minimum doz aralı 1 4 saat olmalı ve günde 4 defadan fazla verilmemelidir.

6 ya ve üzeri çocuklarda önerilmemektedir.

Alkol alan kişilerde hepatoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 miligramı a maması gerekir.

Hekim önerisi olmadan 3 ardı ık günden daha uzun kullanılmamalıdır.

Uygulama ekli:

Oral olarak uygulanır. MEDASET'in koyu kıvamı ilacın ka ıktan dökülmesini önler ve daha kolay uygulanmasını sa lar.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

Böbrek/Karaci er yetmezli i:

Böbrek yetmezli i:

Böbrek yetmezli i olan hastalarda doktor önerisi ile dikkatli kullanılmalıdır. iddetli böbrek yetmezli i olan hastalarda kontrendikedir.

Karaci er yetmezli i:

iddetli karaci er yetmezli i (Child Pugh kategorisi > 9) olan hastalarda kontrendikedir. Hafif ve orta iddette karaci er yetmezli i olan hastalarda doktor önerisi ile dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

2. ayda a ı sonrası ate görülen bebeklere 2,5 ml (½ ölçek)lik bir doz uygundur. ki ayın altındaki bebeklerde kullanılmamalıdır. (bkz: Pozoloji/uygulama sıklı ı ve süresi)

Geriatrik popülasyon:

Farmasötik form itibariyle bu ya grubuna ait veri bulunmamaktadır.

Parasetamol zinde-hareketli ya lılarda eri kinlerdeki dozlam eması ile uygulanabilir. Dü kün, hareketsiz ya lılarda ise doz azaltılmalı, dozlam aralı ı uzatılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MEDASET,

- Parasetamol veya bile enlerinden herhangi birine a ırı duyarlılık durumunda veya,
- iddetli karaci er (Child Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezli inde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MEDASET, parasetamol içermektedir. Parasetamol içeren ba ka ürünlerle birlikte kullanmayınız. Parasetamol içeren di er ürünlerle birlikte e zamanlı kullanımı doz a ımına yol açabilir.

Parasetamol doz a ımı, karaci er nakli ya da ölüme neden olabilen karaci er yetmezli ine yol açabilir.

Glutasyon düzeyleri azalmı olan hastalarda (örn., iddetli beslenme yetersizli i olan, anoreksik, vücut kitle indeksi dü ük, kronik a ırı alkol kullanımı olan hastalar ya da sepsisi olan hastalar) karaci er disfonksiyonu/yetmezli i vakaları bildirilmi tir.

Glutasyon düzeyi azalmı hastalarda (örne in sepsis) parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini arttırabilir.

Anemisi olanlarda, akci er hastalarında, karaci er ve böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalı ı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaci er fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir.

Ciddi olmayan artriti olan ve her gün a ırı kesici almaları gereken hastalara bir doktora danı maları önerilmelidir.

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu olabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişilerde 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.

Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük 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 eş zamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışı açabilir.

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.

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 zamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 miligramı aşmaması gerekir.

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.

İlaçta bulunan sorbitol nedeniyle, nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Günlük maksimum dozda kullanıldığında aldığınız sorbitol miktarı 10 gramı geçebileceği için hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

MEDASET Ponceau 4R içerir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

MEDASET metil paraben ve propil paraben içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim etkileri

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.

Hepatik mikrozomal enzimleri indükleyen antikonvülsanlar veya oral kontraseptifler gibi ilaçların kullanımı, parasetamolün metabolize olma hızını artırarak ilacın plazma konsantrasyonlarında azalmaya ve hızlı eliminasyon hızına yol açabilir.

Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin,

vb.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim induksiyonuna sebep olan

ilaçların tek başına kullanıldığı anda zararsız olan parasetamol dozlarıyla bile eş zamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

Aşırı dozda parasetamol alan bir hastada bildirilen akut pankreatite kronik alkol alımı katkıda bulunmuş olabilir. Akut alkol alımı kişinin yüksek parasetamol dozları metabolize etme becerisini azaltabilir; parasetamolün plazma yarılanma ömrü uzayabilir.

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

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 antikoagülan 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) eş zamanlı kullanılması nötropeni gelişimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağlamadığını 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 alındı ında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar / Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)

Parasetamolün do urganlık üzerine etkisi oldu una dair kanıt bulunmamaktadır. Yine de çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasındaki tüm ilaç kullanımlarında oldu u gibi, gebe kadınlar parasetamol almadan önce doktorlarına danı malıdır. En dü ük etkili doz ve en kısa tedavi süresi dü ünülmelidir. Parasetamol için, gebeliklerde maruz kalmaya ili kin yeterli klinik veri mevcut de ildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalı malar, gebelik / embriyonal / fötal geli im / do um ya da do um sonrası geli im ile ilgili olarak do rudan ya da dolaylı zararlı etkiler oldu unu göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

Parasetamol anne sütüne geçer, fakat geçen miktar önerilen dozajlarda klinik açıdan anlamlı düzeyde de ildir. Yayınlanmı literatürlerde emzirme için kontrendikasyon bulunmamaktadır.

Üreme yetene i/ Fertilite

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite ara tırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden oldu u ve spermatogenezi inhibe etti i bildirilmi tir. nsanlarda fertilite üzerindeki etkisini ara tıran çalı ma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. stenmeyen etkiler

Klinik çalı malarda ve pazarlama sonrası yapılan ara tırmalarda rapor edilen advers etkiler a a ıdaki sıklık derecelerine göre listelenmi tir.

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 verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon (%2,9)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni (izole bildirimler)

Ba ı ıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker, anjiyoödem

Çok seyrek: Anafilaktik ok, alerji testi pozitif**, immun trombositopeni***

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Ba a rısı (%5,1), ba dönmesi (% 3,58), uyuklama (%6,97), parestezi (%5,4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Denge bozuklu u (%1)

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Purpura

Solunum, gö üs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu (%2,7)

Çok seyrek: Bronkospazm*

Gastrointestinal hastalıklar

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

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17,4)

Yaygın: ALT üst sınırın 1,5 katı (%4,2)

Çok seyrek: Hepatik disfonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir.

Uzun süreli uygulamada papiller nekroz bildirilmemiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar

Yaygın: Yüz ödemi (%4,5)

Yaygın olmayan: Periferik ödem (%1)

Çok seyrek: Ateşi, 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 ilgili 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 antiinflatuvar ilaçlar ile karşılaştırıldı. 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında istenmeyen etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir. Parasetamol ile nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların karşılaştırıldı. 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 bulduğunu için tedaviyi kesmiştir. NSAİD'ler ile karşılaştırıldı. İstenmeyen etkiler nedeniyle 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 alınması aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) 24 saat içinde yükselmeye başlamış 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, yaşa bağlı ve yerine bağlı duyarlılık farkları bildirilmemiştir. Bunların dışında parasetamolün toksik etkilerine karşı duyarlılığı arttıran risk faktörleri ilaç etkileşimleri bölümünde yer almaktadır (bkz. Bölüm 4.5).

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

Yaklaşık bir yıl süreyle parasetamolün günlük terapötik dozlarını alan bir hastada kronik hepatik nekroz bildirilmiştir ve daha kısa periyotlarla aldığı miktarların günlük alımı ile karaciğer hasarı rapor edilmiştir. Kronik aktif hepatiti olan bir hasta grubu üzerinde yapılan değerlendirme, uzun süredir parasetamol kullananların karaciğer fonksiyonundaki anormallikler bakımından farklılıklar ortaya koymamıştır ve ayrıca parasetamol kesildikten sonra hastalık kontrolünde iyileşme olmamıştır.

Üşheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üşheli advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir üşheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz alımı ve tedavisi

Parasetamol ile doz alımını takiben gözlenen durumlarla ilgili deneyim, genellikle 24 ila 48 saat sonra karaciğer hasarına işaret eden klinik belirtilerin meydana gelmesini ve bunun 4 ila 6 gün sonra en yüksek düzeyine ulaşmasına işaret etmektedir.

Parasetamol doz alımı, karaciğer nakli ya da ölüme neden olabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Akut pankreatit genellikle hepatik fonksiyon bozukluğu ve karaciğer toksisitesi ile birlikte gözlenmiştir.

Yeti kinlerde 10 gram üzerinde kullanılması halinde toksisite gelişme olasılığı vardır. Eer risk faktörleri mevcutsa (bkz. aşağıda verilmiştir), 5 gram veya daha fazla parasetamol alınması karaciğer hasarına neden olabilir.

Risk faktörleri:

Eer hasta,

- Karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon, rifampisin, St. John's Wort (Sarı kantaron otu) veya karaciğer enzimlerini indükleyen diğer ilaçlarla uzun dönem tedavi görüyorsa

Veya

- Düzenli olarak önerilen dozların çok üzerinde etanol tüketiyorsa

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxQ3NRRG83SHY3Q3NRSY3SHY3

Veya

- Glutasyon deplesyonu (örn. beslenme bozukluğu, sistik fibrozis, HIV enfeksiyonu, açlık, kaeksi) olasılığı varsa

Aırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aırı dozu takiben gelişen karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrek. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aırı 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 aırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir.

Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliği 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 sıklıdır. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aırı dozda parasetamol alımı bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğunu bildirilmiştir. Akut aırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol doz alımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz alımının, 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. Bu durum hepatomegali, karaciğer hassasiyeti, sarılık, akut karaciğer yetmezliği ve hepatic nekroza içerebilir. Glukoz metabolizmasında anormallikler ve metabolik asidoz görülebilir. Kan bilirubini, hepatic enzimler, INR, protrombin zamanı, kan fosfat ve kan laktat düzeylerinde artışı olabilir. Aırı zehirlenmeler karaciğer yetmezliği ensefalopati, hemoraji, hipoglisemi, serebral ödem ve ölüme kadar ilerleyebilir. Kasık ağrısı, hematüri ve proteinüri ile belirgin,

akut tübüler nekrozla birlikte akut böbrek yetmezliği, karaciğer hasarı olmaksızın gelişebilir.

Kardiyak aritmiler ve pankreatit raporlanmı tır.

Tedavi:

Hastayı gecikmi hepatotoksisiteye kar ı korumak için doz a ımı semptomları mevcut olmasa bile parasetamol a ırı dozu hemen tedavi edilmelidir. Bunun için intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekebilir.

E er doz a ımı 1 saat içinde olmu sa aktif kömür ile tedavinin dü ünülmesi gerekir. Oral alımı takiben 4. saatte veya daha sonra plazma parasetamol konsantrasyonunun ölçülmesi gerekir (daha önceki konsantrasyonlar güvenilir de ildir).

Parasetamolün oral alımından sonraki 24 saate kadar N-asetilsistein ile tedavi kullanılabilir; bununla birlikte maksimum koruyucu etki, oral alımı izleyen 8. saate kadar elde edilir. Antidotun etkilili i bu süre sonrasında dik bir dü ü gösterir. htiyaç halinde hastaya, yaygın olarak kullanılan dozaj planı do rultusunda intravenöz N-asetilsistein verilmesi gerekir. E er kusma sorunu yoksa hastane dı ndaki uzak bölgelerde oral metionin uygun bir alternatif olabilir. Oral alımdan sonraki 24 saatin ötesinde ciddi hepatik fonksiyon bozuklu u ile ba vuran hastaların kontrolü konusunda NPIS ile görü ülmelidir.

5. FARMAKOLOJ K ÖZELL KLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Di er analjezik ve antipiretikler, Anilidler

ATC kodu: N02BE01

Parasetamol, analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamolün terapötik etkilerinin, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezinin inhibisyonuna ba lı oldu u dü ünülmektedir. Parasetamolün periferik siklooksijenaza oranla santral siklooksijenaz üzerine daha etkili inhibitör oldu unu gösteren kanıtlar vardır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf antiinflamatuvar özellik gösterir. Bu durum, inflamatuvar dokuların di er dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksitler içermesi ve bu hücrel peroksitlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Parasetamolün absorpsiyonu ba lıca ince ba ırsaklardan pasif transfer ile olur. Gastrik bo alma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonu formülasyona ba lı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında meydana gelir. Parasetamol de i ken bir oranda ilk geçi metabolizmasına u radı ı için oral uygulamadan sonra sistemik dola ımda tam olarak bulunmaz. Eri kinlerdeki oral biyoyararlanımının uygulanan parasetamol miktarına ba lı oldu u görülmektedir. Oral biyoyararlanımı 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yakla ık %90'a yükselir.

Da ılım:

Parasetamol birçok vücut sıvısına e it miktarda da ılır; tahmini da ılım hacmi 0,95 l/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda ba lanmaz. Çocuklardaki da ılım kineti i (Vd/F) eri kinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1,5-2,5 saattir. Parasetamol karaci erde metabolize olur. drarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Uygulanan parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (ba lıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönü ür. Bu metabolit hızla indirgenmi glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları ekinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındı ında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak ba lanan hepatosit asetamidokinonun a ın birikmesine yol açar. Bu da doz a ımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Çocuklarda (3-10 ya) ve yenido anlarda (0-2 gün) parasetamolün ba lıca metaboliti parasetamol sülfattır.

Eliminasyon:

Tek dozu (1000 mg i.v.) takiben parasetamolün total vücut klirensi yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır. Parasetamolün renal klirensi idrar akı hızına bağlıdır, fakat pH'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı dehidroasetamol 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 ilgili kili bir farklılık yoktur.

Doz aşım ve doz aşım 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 tüketen) SH-donorleri 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 doza bağlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: 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 bileşimin kısıtlı rejenerasyonu ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon olabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği: 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 hepatotoksisite olduğu

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, ciddi karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Çocuklar: Çocuğular 0-2 gün arasındaki yeni doğuğular ve 3-10 yağı arasındaki çocuklarda parasetamol major metabolitinin parasetamol sülfat olduğu göstermiştir. Yeti kinlerdeki ve 12 yağı ve üzeri çocuklardaki veriler, major metabolitin glukuronid konjugatı olduğu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yağı ileri kin önemli farklılıklar yoktur.

Yağılılar: Genç ve yağılı sağılıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünölmektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klirensinin zayıf, hareketsiz ve yağılı hastalarda sağılıklı genç kiğilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşöndüren kanıtlar vardır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Parasetamole ait elde edilmiş klinik dışı güvenlilik verileri, önerilen dozaj ve ürün kullanımı açısından önemli bulgulara işaret etmemiştir.

Parasetamol erişkin sıçanlarda oral uygulama ardından hafif toksisite saptanmıştır. Yavru sıçanlarda ise hepatik enzim sisteminin olgunlaşması nedeniyle daha toksik bulunmuştur. Akut toksisite belirtileri kusmaya neden olmuştur. Kronik uygulamada kilo artığında 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.

insanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek

hamileli in seyri gerekse do mamı çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemi tir.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite ara tirmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden oldu u ve spermatogenezi inhibe etti i bildirilmi tir.

6. FARMASÖT K ÖZELL KLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserin

Sorbitol solüsyonu (%70)

Polivinilpirolidon K-90

Metil paraben

Propil paraben

Sodyum sitrat

Sitrik asit

Sodyum siklamat

Sakarın sodyum

Ponceau 4R

Da çile i aroması

Distile su k.m.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli de ildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklı nda, ı ıktan korunarak saklanmalıdır.

Kullanmadan önce çok iyi çalkalanmalıdır.

MEDASET urup sulandırılmadan kullanılır.

6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i

Bu belge 5070 sayılı Elektronik mza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmı tir. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın do rulama kodu : 1Z1AxQ3NRRG83SHY3Q3NRSHY3SHY3

Tip III renkli cam i ede (100 ml) ve 15 ml'lik plastik ölçü ile.

6.6. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler

Kullanılmamı olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeli i” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAH B

KOÇAK FARMA laç ve Kimya Sanayi A. .

Ba larba 1, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / stanbul

Tel.: 0216 492 57 08

Faks: 0216 334 78 88

E-posta: info@kocakilac.com

8. RUHSAT NUMARASI

212/13

9. LK RUHSAT TAR H / RUHSAT YEN LEME TAR H

İlk ruhsatlandırma tarihi: 30.07.2007

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YEN LENME TAR H