

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRESTOL 10 mg/ml İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

### KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Parasetamol 10 mg/ml

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol 38,5 mg/ml

Sodyum Metabisülfid 0,2 mg/ml

Disodyum fosfat dihidrat 0,13 mg/ml

% 10 HCl y.m.

% 4 NaOH y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 2. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi

Renksiz ya da hafif renkli, hafif viskoz ve partikülsüz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PRESTOL, 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

##### Pozoloji:

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

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

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

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Parasetamol çözeltisi 15 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

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

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

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

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

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

**Şiddetli Böbrek Yetmezliği:**

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

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

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

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

**Uygulama şekli:**

Parasetamol çözeltisi 15 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

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

Yenidoğanlar ve infantlarda (<10 kg) dozaj yanlışlarını önlemek ve miligram (mg) ile mililitreyi (mL) birbirine karıştırmamak için, uygulanacak olan hacmin mililitre cinsinden belirlenmesi önerilir. Uygulanan PRESTOL hacmi (10 mg/mL) bu ağırlık grubunda asla doz başına 7.5 mL'yi aşmamalıdır. Yeni doğanlarda ve infantlarda (5-10 kg) çok düşük hacimler gerekecektir.

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

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

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

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

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

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

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

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

**Geriatrik popülasyon:** Yaşlı hastalarda doz ayarlanması gerekmez (*bkz. bölüm 5.2*).

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

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

PRESTOL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

#### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

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

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

Önerilenden daha yüksek dozların ciddi karaciğer hasarına yol açma riski vardır. Karaciğer hasarının klinik belirti ve bulguları ilk olarak genellikle 2 gün sonra olmak üzere en fazla genellikle 4-6 gün sonra ortaya çıkar, Antidot tedavisi en kısa zamanda başlatılmadır (*bkz; bölüm 4. 9*).

Parasetamölü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematoz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Parasetamol aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Karaciğer yetmezliği,

- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <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, bulumia 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.**

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

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

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

Fenitoin ile eşzamanlı uygulanması parasetamolün etkililiğini azaltabilir ve hepatotoksiste riskini arttırabilir. Fenitoin tedavisi alan hastalarda yüksek dozlarda ve/veya kronik parasetamol uygulamasından kaçınılmalıdır. Hastalar hepatotoksiste açısından takip edilmelidir.

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

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

Enzim indükleyen 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 arttırabilir. Antikonvülsan kullanımı sırasında önerilen dozların üzerinde parasetamol alan hastalarda parasetamole bağlı hepatik toksisite riski artar.

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

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

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

Antikoagülanlar: Parasetamol enjeksiyonunun (günde 4 gr, en az 4 gün) oral antikoagülanlar ile birlikte kullanılması INR değerlerinde sapmalara neden olabilir. Bu nedenle, ilacın birlikte kullanıldığı süre boyunca ve Parasetamol enjeksiyonu ile tedavi tamamlandıktan 1 hafta sonrasına kadar INR değerleri yakından izlenmelidir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

PRESTOL'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına yönelik yeterli veri mevcut değildir.

### **Gebelik dönemi**

Parasetamol intravenöz kullanım için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

PRESTOL'un 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 PRESTOL kullanırken dikkatli olunmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlarda parasetamolün intravenöz formu ile üreme çalışmaları yapılmamıştır.

Parasetamolün fertilite üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını gösteren yeterli veri mevcut değildir.



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

PRESTOL'un 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 istenmeyen etkiler**

##### *Klinik deneyim*

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

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $> 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $> 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni, nötropeni

##### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Hipotansiyon

##### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Karaciğer transaminaz düzeylerinde artış

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

Seyrek: Malezi

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

##### *Pazarlama sonrası deneyim*

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

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

Bilinmiyor: Trombositopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

### **Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: Taşikardi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

### **Hepato-bilier hastalıkları**

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

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

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

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

Bilinmiyor: Uygulama yeri reaksiyonu

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

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

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

Yetişkinlerde tek doz 7,5 g veya daha fazla parasetamol alındığında ve çocuklarda tek dozda 140 mg/kg dozunda alındığında toksisite olasılığı vardır; koma ve ölüme gidebilen akut veya fulminant karaciğer yetmezliği, hepatoselüler yetersizlik, metabolik asidoz ve ensefalopati ile karakterize komple ve geri-dönüştürülebilir hepatik nekroza neden olan hepatik sitoliz görülür. Dahası, aşırı dozun zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarı ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle 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 karaciğere yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğere toksisitesi ile birlikte renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

**Semptom ve belirtiler:** Solgunluk, anoreksi, bulantı, kusma ve karın ağrısı parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır (genelde ilk 24 saat içinde). Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler (hepatik transaminaz seviyesi (AST, ALT), laktat dehidrojenaz ve bilirubin ) yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün görülmeyebilir. Karaciğer hasarı klinik semptomları genellikle 2 gün içinde görülür ve 4-6 gün içinde maksimum seviyeye ulaşır.

**Tedavi:** Hasta acilen hastaneye götürülmelidir. Tedaviye başlamadan önce plazma parasetamol tayini için, doz aşımından sonra mümkün olduğu en kısa süre içinde bir tüp kan alınmalıdır. Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için absorpsiyonu azaltmak (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-Asetilsistein (mümkünse 10 saatten önce) veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile hali hazırda tedavi edilmişse metionin

kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle hepatotoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat 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 karaciğere yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirebilir.

Semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer analjezikler ve antipiretikler

ATC kodu:N02BE01

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

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

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

### **5.2 Farmakokinetik özellikler**

#### **Etki mekanizması**

#### **Emilim:**

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

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

**Dağılım:**

Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. 1 gr parasetamol infuzyonunu takiben, infuzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları (yaklaşık 1,5 µg/mL) gözlenmiştir.

**Bivotransformasyon:**

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

**Eliminasyon:**

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

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

**Doğrusallık/doğrusal olmayan:**

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

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

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

Karaciğer yetmezliği: Parasetamol karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmıştır. Bir çalışmada, kronik stabil karaciğer yetmezliği olan altı deneğe 5 gün süreyle günde 4 gr

parasetamol verilmiştir. Her gün üçüncü ve dördüncü 1 gr 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 gözlenmemiştir 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 karaciğere yetmezliği olan 20 ilave denek çift-periyotlu çapraz bir çalışmaya randomize edilmişler 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. Yeni doğanların plazma yarı ömrü 0-1 yaş arası bebeklerinkinden yaklaşık 3.5 saat daha uzundur.

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

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verilen**

*Karsinogenez, mutajenez, fertilité yetersizliği*

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

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

#### *Hayvan toksisitesi*

Klinik öncesi veriler insanlarda Kısa Ürün Bilgisi'nin diğer bölümlerinde yer alan bilgilerin dışında bir zararı göstermez. PRESTOL 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

Sodyum metabisülfid

Disodyum fosfat dihidrat

% 10 HCl

% 4 NaOH

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. (*bkz. Bölüm 4.5*).

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

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

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

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25 °C altında oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

Buzdolabında saklamayınız, dondurmayınız.

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

Saydam Tip II, renksiz, şeffaf cam flakonlar (100 ml kapasiteli); gri bromobütül tıpalı ve beyaz flip-off kapakla kapatılmıştır.

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 yapılmıştır. Tek seferde kullanılmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

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

#### **Kullanma Talimatı**

Kullanım öncesi çözelti kontrol edilmelidir.

Uygulama steril apirojen setlerle intravenöz yoldan yapılır.

**Yalnızca berrak, partikülsüz ve ambalaj bütünlüğü bozulmamış ürünler kullanılmalıdır.**

Uygulama seti ürüne ilişitirildikten sonra uygulamaya en kısa sürede başlanmalıdır.



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

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

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

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

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

#### **Kısmen kullanılan çözeltiler saklanmamalıdır.**

Kısmen kullanılan flakonlar yeniden hastaya uygulanan sistemlere bağlanmamalıdır.

#### **Açmak için:**

1. Dış ambalajın sağlamlığını ve sızıntı olup olmadığını kontrol ediniz; ambalaj hasar gördüyse kullanmayınız.
2. Flakon içindeki çözeltinin berraklığını ve içinde yabancı madde içermediğini kontrol ediniz.

#### **Uygulama hazırlıkları:**

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

#### **Ek ilaç ekleme:**

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

### ***Uygulama öncesi ilaç ekleme***

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

**Dikkat:** İçine ek ilaç uygulanmış flakonlar saklanmamalıdır.

### ***Uygulama sırasında ilaç ekleme***

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Centurion İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Gayrettepe Mah. Hoşsohbet Sok. No: 6/2

Beşiktaş/İstanbul

Telefon: 0212 275 07 08

Faks: 0212 274 61 49

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI) :**

2017/270

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

İlk ruhsat tarihi: 26.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**