KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
PİROFEN 10 mg/mL I.V. infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her flakon 1 mL'sinde;
Etkin madde:
Parasetamol ..... 10 mg

Her bir flakon 100 mL'sinde (toplam hacim) 1000 mg parasetamol içermektedir.

Yardımcı madde(ler):
Disodyum hidrojen fosfat dihidrat ... 0,13 mg
Sodyum hidroksit ..... k.m.
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
İnfüzyonluk çözelti
Gözle görülen partikül içermeyen, berrak, hafif sarımsı renkte, homojen, çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
PİROFEN, 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 geçilmelidir.
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*	**7,5 mg/kg** Parasetamol/uygulama (0,75 mL çözelti/kg)	-Günde en fazla dört kez -Uygulamalar arasında en az 4 saat aralık bırakılmalıdır. **-Maksimum günlük doz 30 mg/kg'ı** aşmamalıdır.
>10 kg ve ≤33 kg	**15 mg/kg** Parasetamol/uygulama (1,5 mL çözelti/kg)	-Günde en fazla dört kez -Uygulamalar arasında en az 4 saat-aralık bırakılmalıdır .**-Maksimum günlük doz 60 mg/kg'ı** aşmamalıdır. (maksimum günlük doz **2 g**.)
>33 kg ve ≤50 kg	**15 mg/kg** Parasetamol/uygulama (1,5 mL çözelti/kg)	-Günde en fazla dört kez -Uygulamalar arasında en az 4 saat aralık bırakılmalıdır. **-Maksimum günlük doz 60 mg/kg'ı** aşmamalıdır. (maksimum günlük doz **3 g**.)
>50 kg	**1 g** parasetamol/ uygulama (bir 100 mL flakon)	-Günde en fazla dört kez -Uygulamalar arasında en az 4 saat aralık bırakılmalıdır. **-Maksimum günlük doz 4 g'ı** aşmamalıdır.

***Pre-term yeni doğanlar**: Pre-term yeni doğanlar için herhangi bir güvenlilik 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.

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 aralığı 4 saat olmalı ve günde 4 defadan fazla verilmemelidir.

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

100 mL (1000 mg) 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 pediyatrik dozlar bir şırınga ile 15 dk'lık bir sürede uygulanır.
<10 kg olan hastalarda cam flakon asılmadan infüzyon yapılmalıdır.

Uygulama şekli:
PİROFEN reçetelenirken ve uygulanırken miligram (mg) ve mililitrenin (mL) karıştırılması sonucu meydana gelebilecek ve ilacın kazaen yüksek dozda uygulanması ve ölüme neden olabilen dozlama hatalarına karşı dikkatli olunmalıdır. Gerekli olan dozun doğru bir şekilde belirtildiğinden ve uygulandığından emin olunmalıdır. Reçete yazarken toplam dozu hem miligram hem de hacimsel olarak belirtilmelidir.

Parasetamol çözeltisi 15 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Yenidoğanlar ve infantlarda (≤10 kg) dozaj yanlışlarını önlemek ve miligram (mg) ile mililitreyi (mL) birbirine karıştırmamak için, uygulanacak olan hacmin mililitre (mL) cinsinden belirlenmesi önerilir. Uygulanan PİROFEN hacmi (10 mg/mL) bu ağırlık grubunda asla doz başına 7,5 mL'yi aşmamalıdır. Yenidoğanlarda ve infantlarda (≤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.

Pediatrik dozaj için PİROFEN ayrıca seyreltilerek de uygulanabilir. Ancak sadece 1:10'a kadar %0,9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 glukoz çözeltisi kullanılabilir (dokuz hacim diluent bir hacim parasetamol). Seyreltilmiş çözelti hazırlandıktan sonra bir saat içinde (infüzyon süresi dahil) kullanılmalıdır.
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 klirensi ≤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:
PİROFEN, 100 mililitrelik flakon ambalajında yetişkinler, ergenler ve 33 kg'dan daha ağır olan çocukların kullanımı için uygundur.

Geriyatrik 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
PİROFEN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Parasetamol, proparasetamol hidroklorür (parasetamolün ön ilacı) 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 mililitrenin (mL) karıştırılması sonucu meydana gelebilecek ve ilacın kazaen yüksek dozda uygulanması ve ölüme neden olabilen dozlama 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 başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

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 kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi ölümle sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Parasetamol aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:
- Karaciğer yetmezliği,
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi ≤30 mL/dak) (bkz. Bölüm 4.2, 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 glutatiyon rezervlerinin düşük olması),

- Dehidrasyon, hipovolemi

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.

Akut yüksek doz verildiğinde 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.

Şiddetli böbrek yetmezliği ve sepsis gibi ciddi hastalığı olan hastalarda veya uzun süre terapötik dozda parasetamol veya parasetamol ve flukloksasilin kombinasyonu ile tedavi edilen malnütrisyonlu ya da glutatyon eksikliğinin diğer kaynaklarına (örn. kronik alkolizm) bağlı hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz (HAGMA) vakaları bildirilmiştir. Piroglutamik asidoza bağlı HAGMA şüphesi varsa, parasetamolün derhal kesilmesi ve yakın takip yapılması tavsiye edilir. İdrar 5-oksoprolin ölçümü, birden fazla risk faktörü olan hastalarda HAGMA'nın altında yatan nedenin piroglutamik asidoz olduğunu belirlemek için yararlı olabilir.

Bu tıbbi ürün her 100 mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Probenesid, glukuronik asit ile konjugasyonunu inhibe ederek parasetamolün klirensini 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. Diflünizal, 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 artırabilir. Antikonvülsan kullanımı sırasında önerilen dozların üzerinde parasetamol alan hastalarda parasetamole bağlı hepatik toksisite riski artar.

Aşırı alkol tüketiminin parasetamole bağlı hepatotoksisite riskini arttırdığına dair birtakım 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 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.

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.

Parasetamol, flukloksasilin ile eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır, çünkü eş zamanlı kullanımın, özellikle risk faktörleri olan hastalarda, piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlarda etkileşim çalışması henüz yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyonlarda etkileşim çalışması henüz yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
PİROFEN'in 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.

PİROFEN'in 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 PİROFEN kullanılırken 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
PİROFEN'in 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, parasetamol ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers etkiler de seyrek veya çok seyrek olarak görülmüştür:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:
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)

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

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Bilinmiyor: Yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz
Parasetamol kullanan risk faktörleri olan hastalarda piroglutamik asidoz nedeniyle yüksek anyon açıklığına sahip metabolik asidoz vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bu hastalarda düşük glutatyon düzeyinin bir sonucu olarak piroglutamik asidoz meydana gelebilir.

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 reaksiyonlarının 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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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 fulminan karaciğer yetmezliği, hepatoselüler yetersizlik, 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. ^{14}C-aminopirinden sonra $^{14}CO_2$ 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 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. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının 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 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 konjugasyon yapılmışsa 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.
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

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 (1 g parasetamol içerir) takip eden biyoyararlanım ile benzerdir.

15 dakikalık 1 g parasetamol intravenöz infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) yaklaşık 30 mcg/mL'dir)

Dağılım:

Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. 1 g parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren

serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları (yaklaşık 1,5 mcg/mL) gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:
Parasetamol, yetişkinlerde başlıca iki majör hepatik yolla karaciğerde metabolize olur: glukuronik asit konjügasyonu ve sülfürik 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 glutatiyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge 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 klirensi 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 klirensi≤ 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 klirensi≤ 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 mcg/mL ile 26,7 mcg/mL arasında değişmektedir. Belirgin parasetamol birikimi gözlenmemiştir ve hastaların klinik durum veya laboratuar 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 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. 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.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Karsinojenez, mutajenez, fertilite yetersizliği
Parasetamolün sıçan ve farelerin diyetindeki etkisi 2 yıl süreyle 0, 600, 3000 ve 6000 ppm'de incelenmiştir. Parasetamol, erkek sıçanlarda olduğu gibi erkek ve dişi farelerde de nonkarsinojenik bulunmuştur. Dişi sıçanlarda mononüklear 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. Parasetamol 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

Sistein hidroklorür monohidrat (ördek tüyü kaynaklı)
Disodyum hidrojen fosfat dihidrat
Mannitol
Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

PİROFEN diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.5)

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Buzdolabında saklanmamalı ve dondurulmamalıdır.
Mikrobiyolojik açıdan, açma metodu mikrobiyal kontaminasyon riskini bertaraf etmediği sürece, ürün açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi olarak gri renkli teflon kaplı kauçuk tıpa ile kapatılmış ve mavi renkli, plastik flip-off kapaklı alüminyum emniyet çemberi ile sızdırmazlığı sağlanmış, 100 mL'lik renksiz Tip II cam flakon kullanılmıştır. Bir kutu içerisinde seperatörle ayrılmış 12 adet flakon kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303
Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2025/361

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.08.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ