Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/175/termacet-120-mg-5-ml-100-ml-suspansiyon
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N02B

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TERMACET 120 mg / 5 ml Süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Parasetamol	120 mg / 5 ml

Yardımcı maddeler:

Şeker	42,929 g
Sorbitol	40,404 g
Metilparaben	0,101 g
Çilek aroması	0,303 g
Karmoisin (E122)	0,0025 g

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon

Pembe, çilek kokulu, homojen görünüşlü süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Baş ve diş ağrıları, migren, miyalji, nevralji ve kas-iskelet sistem ağrılarında, postravmatik ve postoperatif ağrılarda analjezik olarak; grip ve soğuk algınlığında analjezik ve antipiretik olarak endikedir. 0-6 yaş grubu hastalarda kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bir defada verilecek doz

Hastanın Yaşı	Bu yaşın ortalama vücut ağırlığı	Vücut ağırlığına göre hesaplanan parasetamol dozu	Verilecek ölçek sayısı	Ölçeğin içerdiği parasetamol
0-3 ay	4 kg	40 mg	¼ ölçek	30 mg
3-6 ay	5 kg	60 mg	½ ölçek	60 mg
6-12 ay	8 kg	96 mg	¾ ölçek	90 mg
1 yaş	10 kg	120 mg	1 ölçek	120 mg
2 yaş	12.5 kg	150 mg	1 ¼ ölçek	150 mg
3 yaş	14.5 kg	174 mg	1 ½ ölçek	180 mg
4 yaş	16.5 kg	198 mg	1 ¾ ölçek	210 mg
5 yaş	18.4 kg	216 mg	2 ölçek	240 mg
6 yaş	21.5 kg	258 mg	2 ¼ ölçek	270 mg

Bu dozlar gerektiğinde 4 saat ara ile tekrarlanabilir.

Bir günde verilecek doz sayısı 5'i geçmemelidir.

Ölçekteki işaretlere kadar süspansiyon sıvısı doldurulduğunda elde edilecek parasetamol dozu aşağıdaki şemada gösterilmiştir:

1 ölçek 120 mg parasetamol

¾ ölçek 90 mg parasetamol

½ ölçek 60 mg parasetamol

¼ ölçek 30 mg parasetamol

Ağrı 5 günde geçmezse, ateş 3 günde düşmezse, boğazda ağrı, kızarma ve ateş 2 günde düzelmezse doktora başvurmalıdır.

Uygulama şekli

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Yemeklerden önce ya da sonra ve ya yemeklerle birlikte ölçek kaşığı ile kullanılabilir.

Kullanmadan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği: Kronik ve stabil karaciğer hastalığında (sirozda) düşük dozda sınırlı olarak kullanıldığında parasetamol genelde iyi tolere edilir. Bununla beraber parasetamolün günde 4 gramın altında dozlarda kullanılması sırasında hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyonu azalmış hastalarda parasetamol dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda parasetamol doz aralıkları şu şekilde düzenlenmelidir:

Kreatinin klirensi 10-50 ml/dak: Dozlar 6 saat ara ile verilmelidir.

Kreatinin klirensi < 10 ml/dak: Dozlar 8 saat ara ile verilmelidir (metabolitler birikebilir)

Pediatrik popülasyon: Parasetamolün yaşa bağlı nedenlerle pediatrik hastalarda kullanımını sınırlandıracak bir neden bildirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon: Parasetamolün yaşa bağlı nedenlerle geriyatrik hastalarda kullanımını sınırlayacak bir neden bildirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Parasetamole veya süspansiyon bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- İlerlemiş böbrek yetmezliğinde
- Asetilsalisilik aside karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim (G6PD) eksikliğinde
- Hasta parasetamol içeren diğer bir ilaç kullanıyorsa

- Kronik parasetamol kullanımı, ilerlemiş hepatik, renal, pulmoner ve kardiyak hastalığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süre yüksek dozda alınacaksa periyodik olarak renal ve hepatik fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda ilacın kullanılması, yeniden değerlendirilmelidir:

• İlaç ağrı için alınıyorsa (romatizma ağrıları dahil) : Erişkinlerde ağrı 10 gün içinde, çocuklarda 5 gün içinde geçmezse, hastalık ağırlaşırsa, yeni belirtiler ortaya çıkarsa veya ağrılı bölge kızarıp şişerse,

• İlaç ateş için alınıyorsa: Ateş 3 günden fazla sürerse, hastalık ağırlaşırsa veya yeni belirtiler ortaya çıkarsa,

• İlaç farenjit (boğaz ağrısı) için alınıyorsa: Farenjit ağrısı 2 günde geçmezse veya ateş, baş ağrısı, deri döküntüsü, bulantı ve kusma varsa.

Yetişkinlerde tek bir alım için minimum toksik doz 7.5-10 gramdır, çocuklarda ise 150 mg/kg'dır.

Eğer risk faktörleri varsa bunların altındaki dozlar da hepatotoksik etki gösterebilir. Risk faktörleri şunlardır:

• Hepatik enzim (CYP2E1) indüktörleri kullanılıyorsa: Karbamazepin, fenitoin, barbituratlar, primidon, rifampin.

• Hepatotoksik ilaçlar kullanılıyorsa: Makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler.

• Glutatyon rezervlerinin azaldığı durumlar: Malnütrisyon, starvasyon, kaşeksi, HİV enfeksiyonu, kistik fibroz.

TERMACET şeker içerdiğinden nadir kalıtımsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Etkisi bilinen yardımcı maddeler: Propilen glikol, alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

Karmoisin E 122 alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Laboratuar test etkileşimleri

Parasetamol alanlarda:

• Kan şekeri: Glukoz oksidaz / peroksidaz metoduyla ölçüldüğünde olduğundan daha düşük gözükür. Hekzokinaz / glukoz – 6 – fosfat dehidrogenaz metoduyla ölçüldüğünde olduğunun aynı gözükür.

• Serumda ürik asit: Fosfotungstad metoduyla ölçüldüğünde olduğundan yüksek gözükür.

• Bentiromid testi sonuçları geçersizdir. Çünkü hem parasetamol hem bentiromid bir arilamin bileşiğine metabolize olarak bulunan p-aminobenzoik asit miktarını etkiler.

• Nitrosonaftol reaktifi ile yapılan idrarda kalitatif 6-hidroksiindol asetik asit (5 HİAA) testi yalancı pozitif sonuç verir. Kantitatif test etkilenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşimleri:

• Hepatik enzim indüktörleri (karbamazepin, fenitoin, barbituratlar, primidon, rifampisin) parasetamolün CYP 2E1 yoluyla metabolizmasını hızlandırarak klinik etkinliğini azaltır ve toksik ara ürün (NAPQI) oluşumunu hızlandırır.

• Hepatotoksik ilaç (makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler) kullananlarda parasetamolün hepatotoksisite riski fazlalaşır.

• Kumarin ve indandion sınıfı antikoagülanlarla birlikte yüksek dozda parasetamol kullanılması antikoagülan etkiyi arttırır. Bu durumda sık sık protrombin zamanı tayinleri yapılarak, gerekiyorsa antikoagülan dozu ayarlanmalıdır. Ancak parasetamol kısa süreli olarak normal dozda kullanılıyorsa ve kronik olarak günde 2 gramın altında kullanılıyorsa buna gerek yoktur.

• Salisilat ve parasetamol kombinasyonlarının uzun süre kullanılması analjezik nefropati riskini arttırır.

Böyle kombinasyonlar yüksek dozda (günde 1.35 gram veya kümülatif olarak yılda 1 kg) ve uzun süre (3 yıl veya daha uzun süre) kullanıldığında analjezik nefropati, renal papilla nekrozu, terminal böbrek yetmezliği ve böbrek veya mesane kanseri riski artar.

Kombinasyonun dozu, içindeki salisilat veya parasetamolün bireysel dozlarını aşmamalıdır.

• Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) parasetamolün uzun sure birlikte kullanılması advers renal etki riskini arttırır. Böyle kombinasyonlar doktor denetiminde kullanılmalıdır.

• Diflunisal parasetamolün plazma konsantrasyonlarını %50 arttırır ve hepatotoksisite riskinin fazlalaşmasına neden olur.

• Probenesid parasetamolle birlikte verildiğinde parasetamolün plazma klirensi azalır, yarı ömrü uzar. Parasetamolün glukuronid ve sülfat konjugatlarının atılımı azalır.

• Kolestiramin, parasetamolün verilmesinden sonra bir saat içinde verilirse parasetamolün absorpsiyonunu azaltır.

• Metoklopramid ve domperidon tipi gastrokinetik ilaçlar parasetamol absorpsiyonunu hızlandırır.

Besinlerle etkileşim

• Düzenli olarak zararlı olabilecek miktarda alkollü içki kullananlarda, akut toksik dozda veya kronik yüksek dozda parasetamolün hepatotoksisite riski fazlalaşır. Bu hastalar parasetamol yerine başka bir analjezik kullanmalıdır.

• Parasetamol yüksek karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar. Ancak sistemik dolaşıma giren miktar değişmez. Vejetaryenlerde parasetamol absorpsiyonu yavaşlar ve azalır.

Biyolojik etkileşimler

• Parasetamol ağrı ve ateş gibi aşı reaksiyonlarının tedavi ve önlenmesi amacı ile kullanıldığında aşıların immünostimulan etkisini azaltmaz. Bununla beraber DTaP (diphteria-tetanus toxoids –acellular pertussis) aşısının reaksiyonlarını önlemede etkisizdir.

Bitkisel ürünlerle etkileşim

• *Hibiscus* (bamya çiçeği)'un parasetamolün plazma konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.

• Parasetamol hepatotoksik potansiyeli olan ekinazya (*Echinacea augustifolia*), kava (*Piper methysticum*) ve salisilat içeren söğüt (*Salix alba*) ve çayır güzeli (*Spiraea ulmaria*) gibi bitkisel ürünlerle birlikte alındığında hepatotoksisite riski artabilir.

• Parasetamol antitrombosit etkileri olan gingko (*Gingko biloba*), ginseng (*Panax ginseng*), sarımsak (*Allium sativum*), yaban mersini,(*Vaccinium myrtillis*), kasımpatı (*Chrysanthemum parthenium*) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.

• Parasetamol kumarin içeren sarı papatya (*Anthemis nobilis*) , atkestanesi (*Aesculus hippocastaneum*), çemenotu (*Trigonella foenum graecum*), kızıl yonca (*Trifolium pratense*) ve demirhindi (*Tamarindus indicus*) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.

• Meryem ana dikeni (*Silybum marianum*) : Bu bitkiden hazırlanan silimarin kompleks flavonoidlerin bir karışımıdır. Deneysel olarak sıçanlarda karaciğer glutatyon düzeyini arttırır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelikte kullanım kategorisi B'dir.

Parasetamolün gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili iyi yöneltilmiş epidemiyolojik çalışmalar yapılmamıştır. TERMACET gebelere verilirken tedbirli olunmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Deneysel ve klinik veriler parasetamol alan doğurma potansiyeli olan kadınların doğum kontrolü uygulanması gerektiğini göstermemektedir. Parasetamol doğum kontrol ilaçları ile etkileşime girmez.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikte parasetamole maruz kalma olgusuna ilişkin veriler parasetamolün gebelik üzerinde ya da fetus/yeni doğmuş çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. 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.

Laktasyon dönemi

Parasetamol anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak TERMACET'in tüm dozlarında emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. TERMACET emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerinde yapılmış araştırma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Parasetamol santral sinir sisteminin dikkat ve psikomotor koordinasyon gerektiren fonksiyonlarını etkilemez. Parasetamol alanların motorlu araç ve makine kullanmalarında bir sakınca yoktur.

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)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon (% 2.9)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranulositoz, trombositopeni, (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erüpsiyon, ürtiker

Sıklık bilinmiyor: Bronkospazm*, Anafilaktik şok, Alerji testi pozitif**, İmmün trombositopeni***

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens Johnson sendromu (izole bildirimler)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı(%5.1), Baş dönmesi(% 3.58), Uyuklama (%6.97), Parestezi (%5.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu (%1)

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Purpura

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu (%2.7)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı (%2.3), Diyare (% 4.7), Dispepsi (%2.3), Flatulans (%2.3), Karınağrısı (%3.9), Konstipasyon (%3.9), Kusma (%7.8)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (%0.13)

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17.4)

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı (%4.2)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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 (3.azı dişi) kanaması (%3.3).

*Bronkospazm: Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülür

**Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erüpsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15.5'unda pozitiftir.

***İmmün 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 karsılaştırıldığı 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında yan 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 yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür. Klinik laboratuar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapotik dozlarda kullanılan parasetamolün

yan 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. Özel gruplarda ve durumlarda güvenilirlik içsel ve dışsal faktörler. 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 karşı 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 Tadavisi

10 g ve üzeri parasetamol alan yetişkinlerde karaciğer hasarı olasıdır. Hasta risk faktörleri taşıyorsa 5 g ve üzeri parasetamol alımında karaciğer harabiyeti yaratabilir (Aşağıya bakınız). Eğer hasta;

a) Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidone, rifampisin, St. John's bitkisi veya karaciğer enzimlerini yükseltecek diğer ilaçlarla uzun dönem tedavi görmüşse,

veya

b) Önerilen miktarların üzerinde düzenli olarak alkol kullanılıyorsa,

veya

c) Yeme bozukluğu, kistik fibrozis, HİV enfeksiyonu, uzun dönem açlık, kaşeksi gibi glutatyon tüketen durumlar olası ise

Semptomlar

İlk 24 saatteki parasetamol doz aşımı semptomları ciltte solukluk, mide bulantısı, kusma, anaroksi (iştahsızlık) ve karın ağrısıdır. Karaciğer hasarı parasetamol alımından 12 ila 48 arasında belirgin olur. Glikoz metabolizmasında anormallikler ve metabolik asidoz oluşabilir. Ciddi parasetamol zehirlenmelerinde karaciğer yetmezliği ensefalopatiye, kanamaya, hipoglisemiye, serebral ödeme ve ölüme ilerleyebilir. Proteinüri, hematüri ve bel yan ağrısıyla

görülen akut tübüler nekrozun eşlik ettiği akut böbrek yetmezliği bazen ciddi karaciğer yetmezliği olmadan da gelişebilir. Kardiyak aritmiler ve pankreatik vakaları bildirilmiştir.

Tedavi

Parasetamolün yüksek doz alımı hızlı tedavi gerektirir. Semptomlar kusma ve bulantıyla sınırlı olabilir, ancak bu organ hasarı riskini ya da aşırı dozun şiddetini yatmayabilir. Parasetamolün aşırı doz tedavisi önceden belirlenmiş talimata (tedavi protokolüne) göre yapılmalıdır.

Aşırı doz alımı 1 saat içinde olmuş ise aktif kömür kullanımı ile tedavi düşünülmelidir. Parasetamolün plazma konsantrasyonu 4. saatte ya da parasetamol alımından sonra ölçülmelidir (Erken plazma parasetamol ölçümlerine güvenilmemelidir.). N-asetilsistein'le tedavi parasetamol alımının sonrasındaki 24 saate kadar yapılabilir. Bununla beraber N-asetilsistein'in maksimum koruyucu etkisi ilk 8 saattir. 8 saatin sonrasındaki N-asetilsistein'in antidot etkisi belirgin şekilde azalır. Eğer gerekiyorsa hastaya belirlenmiş doz programında intravenöz N-asetilsistein verilmelidir. Eğer kusma bir problem teşkil etmiyorsa oral metionin, hastane dışındaki uzak bölgeler için uygun bir alternatiftir. Parasetamol alımının 24 saat sonrasında ciddi hepatik yetmezliği bulunan hastaların tedavisi karaciğer birimi ya da zehir merkezine danışılarak yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik Özellikleri

Farmakoterapotik grup: Analjezik- Antipiretik

ATC KOD: N02B E01

Parasetamol etkili bir analjezik ve antipiretik bir ilaç olup önemli bir antiinflamatuvar aktivite göstermez. Analjezik ve antipiretik etkenliği hemen hemen asetilsalisilik ile aynıdır. Analjezik etkisi santral sinir sisteminde ve periferde prostaglandin sentezini inhibe etmesiyle açıklanmaktadır. Prostaglandinler ağrı duyusunu taşıyan sinir uçlarını nosiseptif maddelere karşı sensitize eder. Parasetamol ağrı eşiğini yükseltir, ağrı impulsu doğuşunu azaltır ve transmisyonunu inhibe eder.

Parasetamolün antipiretik etkisi santral sinir sisteminde PGE_2 oluşumunu inhibe etmesiyle olur. PGE_2 anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki termoregülasyon yapan nöronları etkileyerek ateşi yükseltir. Parasetamol PGE_2 sentezini inhibe ederek bunu önler. Parasetamolün gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler üzerinde önemli farmakodinamik aktivitesi yoktur.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Emilim

Parasetamol ağız yoluyla alındığında çabuk ve hemen hemen tam olarak absorbe olur. Açlık durumunda mutlak biyoyararlılığı %62-%69 kadardır. Biyoyararlanımdaki bu düşüş nedeni verilen bir oral dozun yaklaşık %20'sinin ilk geçiş metabolizmasına uğramasıdır. Doruk plazma konsantrasyonlarına 0,5- 2 saatte ulaşır. 650 mg'a kadar oral dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonları 5-20 µg / ml'dir.
(33.1-132.4 mMol / L). Maksimum etkisi 1-3 saatte görülür ve 3-4 saat sürer. Parasetamol yüksek miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar, ancak absorbe olan miktar değişmez. Vejetaryenlerde parasetamol absorpsiyonu azalır ve yavaşlar.

Dağılım

Parasetamol vücut doku ve sıvılarına üniform biçimde dağılır. Anne sütüne geçer. Sütteki konsantrasyonları annenin 650 mg'lık tek bir doz almasından 1-2 saat sonra 10-15 µg / ml (66.2-99.3 mMol / L) dir. Ortalama süt/plazma konsantrasyonları oranı 1.24'tür. Sütteki yarı ömrü 1.33-3.5 saattir. Parasetamol süt proteinlerine % 85 oranında bağlanır. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı değişiktir. Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine %20-25 oranında, yüksek ve toksik dozlardan sonra % 20-50 arasında bağlanır. Eritrositlere bağlanma oranı %10-20'dir. Parasetamolün sanal dağılım hacmi 0.69-1.36 L/kg (ortalama 0.9 L/kg) dır.

Biyotransformasyon

Verilen bir dozun %90-95'i önce karaciğerde değişime uğradıktan sonra 24 saat içinde idrarla atılır. Değişmemiş parasetamol idrarla çok az miktarda çıkar. Hepatik biyotransformasyonlar glukuronik asit (%60), sülfat (%35) ve sisteinle (%3) konjugasyon şeklindedir. Az miktarda hidroksilasyon ve asetilasyon ürünü metabolitler de bulunmuştur. Parasetamolün az bir miktarı karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 karma fonksiyonlu oksidaz enzimleri (başlıca CYP2E1, daha az ölçüde CYP1A2 ve CYP3A4) tarafından N-hidroksilasyonla Nasetil– para benzokinonimin'e (NAPQI) dönüşür. Bu metabolit çok reaktif olup normalde glutatyon sentaz enzimi aracılığı ile glutayonla birleşir ve bu kompleks sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde idrarla atılır. Ancak parasetamol yüksek miktarda alınırsa bu mekanizma satüre olur ve metabolit karaciğer proteinlerinin sülfidril grupları ile reaksiyona girerek hepatik nekroza neden olur.

Prematürelerde, yeni doğmuşlarda, 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjugasyonu başlıca metabolik yoldur. Erişkinlerde ve adolesanlarda glukuronidasyon ön plana geçer.

Eliminasyon

Parasetamolün yarı ömrü 1-4 saattir (ortalama 2,7 saat). Böbrek yetmezliğinde değişmez. Akut doz aşımında, karaciğer hastalığında, yeni doğmuşta, yaşlılarda uzayabilir, çocuklarda ise daha kısadır. Vücuttan atılımı metabolitler şeklinde ve böbrek yoluyladır. Verilen dozun sadece %3'ü değişmemiş molekül olarak idrarla atılır. Parasetamolün renal klirensi 5 ml/dak'dır. Parasetamol diyaliz edilebilir. Hemodiyalizle 120 ml / dak, hemoperfüzyonla 200 ml / dak, peritoneal diyalizle <10 ml / dak kan parasetamolden temizlenebilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Parasetamolün eliminasyon yarı ömrü çocuklarda daha kısadır, yeni doğmuşlarda ise daha uzundur.

Prematürelerde, yeni doğmuşlarda ve 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjugasyonu başlıca metabolik yoldur.

3-9 yaşları arasındaki çocuklarda idrarda oksidatif metabolizma ürünlerine (NAPQİ) rastlanmaz.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda parasetamolün absorpsiyonu ve dağılım hacmi değişmez; yarı ömrü ve klirensi azalabilir. Ancak bu değişmeler doz ayarlamasını gerektirecek ölçüde değildir.

Böbrek hastalıkları:

Böbrek yetmezliğinde parasetamol absorpsiyonu normaldir, terminal yarı ömrü ise uzar.

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda parasetamolün glukuronid ve sülfat konjugatlarının plazma konsantrasyonları artar ve plazma yarı ömürleri uzar (glukuronid 30.6 saat, sülfat 21.8 saat, normalde 3 saat). Diyaliz hastalarında bu metabolitlerin konsantrasyonları daha da yüksektir. Sistein ve merkaptürik konjugatlarının konsantrasyonları ise son derece düşüktür. Parasetamol metabolitlerinin idrardaki oranları orta derecede renal yetmezliği olanlarla sağlıklı kimselerde aynıdır.

Karaciğer hastalıkları:

Karaciğer hastalıklarında parasetamolün yarı ömrü sağlıklı bireylerdekine göre daha uzundur. Alkole bağlı olmayan kronik selim karaciğer hastalığında parasetamol biyoyararlanımı değişmez. Ayrıca terapötik dozlarda verilen parasetamol hastalığın klinik belirtilerini ve laboratuar parametrelerini ağırlaştırmaz. Parasetamol aktif karaciğer hastalığında, karaciğer yetmezliğinde ve kronik alkolizmde kontrendikedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deney hayvanlarında yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda gebelik üzerindeki etkisinin incelenmesi için kontrollü araştırma yapılmamıştır.

Kronik olarak her gün alınan parasetamolün böbrek fonksiyonlarını bozduğu ve "analjezik nefropati"ye yol açtığı bildirilmiştir. Parasetamol mutat terapötik dozlar aşıldığında hepototoksik etki gösterir. Bu etkiyi gösteren ve karaciğerde oluşan bir ara metabolit (N-asetil-benzokinonimin) normalde glutatyon'daki sülfidril grupları tarafından nötralize edilir. Yüksek dozlarda bu sistemin satüre olması sonucu karaciğer proteinlerindeki sülfidril grupları reaksiyona girmeye başlar ve karaciğer nekrozu meydana gelir.

Farelerde akut toksisite testlerinde bulunan LD 50 değeri 610 mg/kg'dır. Kedilerde günde 25 mg/kg ve daha sonra 50 mg/kg dozunda 22 hafta süre ile verildiğinde ağır karaciğer nekrozuna neden olmuştur. Sıçanlar ilacın toksik etkisine daha az duyarlıdır. Bu tür için bildirilen LD 50 1000 mg/kg olup bu dozlarda dahi karaciğer nekrozu görülmez. Ayrıca aynı türler için de değişik LD 50 değerleri bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Avicel RC 591

Ksantan Zamkı

Metil Paraben (Nipagin M)

Trisodyum Sitrat Dihidrat

Sitrik Asit (Anhidr)

Sorbitol Solüsyonu % 70

Şeker (Kristal)

Propilen Glikol

Polisorbat 80 (Tween 80)

Span 60

Karmoisin E 122 (Azorubinel)

Çilek Aroması 10456-31

Deiyonize Su

6.2. Geçimsizlikler

Etkin madde ve yardımcı maddeler arasında yapılan çalışmalar sonunda ve literatürde herhangi bir geçimsizlik tespit edilmemiştir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan uzakta saklayınız.

6.5. Ambalajın Niteliği ve içeriği

Ambalajı, karton kutuda ve 100 ml'lik şişelerde, 5 ml'lik ¼ ve ½ işaretli kaşık ölçekle beraber.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmayan urun veya atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

TOPRAK İLAÇ ve KİM. MAD. SAN. ve TİC. A.Ş.

Toprak Center, Ihlamur Yıldız Cad., No: 10,

34353 Beşiktaş / İSTANBUL

Tel: 0 212 326 30 97 **Faks:** 0 212 236 87 29

E-mail: ilac@toprak.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

Ruhsat No: 184/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 02.09.1997

Ruhsat Yenileme Tarihi: 29.06.2005

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

-