

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GERALGINE®-P 120 mg/5 ml Pediyatrik Oral Çözelti

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol.....	333,5 mg
Alkol.....	600 mg
Propilhidroksibenzoat (E 216).....	3,5 mg
Metilhidroksibenzoat (E 218).....	1,5 mg
Ponceau 4R gıda boyası (E 124).....	0,5 mg
Şeker pancarından elde edilen farmasötik kalite kristal şeker.....	916 mg

Diğer yardımcı maddeler için (bkz: Bölüm 6.1)

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Berrak, kırmızı renkli şurup

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Çocuklarda hafif ve orta şiddetli ağrılar ile ateşin semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilenden yüksek dozlarda kullanılmamalıdır.

Mümkün olan en kısa süreli tedavide, etkililiği sağlamak için gerekli olan en düşük 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 aralığı 4 saat olmalı ve günde 4 defadan fazla verilmemelidir.

6 yaş ve üzeri çocuklarda önerilmemektedir.

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

Hekim önerisi olmadan 3 ardışık günden daha uzun kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doktor önerisi ile dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh kategorisi > 9) olan hastalarda kontrendikedir. Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doktor önerisi ile dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

2. ayda aşı sonrası ateş görülen bebeklere 2.5 ml (½ ölçek)'lik bir doz uygundur. İki ayın altındaki bebeklerde kullanılmamalıdır. (bkz: Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi)

Geriyatrik popülasyon:

Farmasötik form itibarıyla bu yaş grubuna ait veri bulunmamaktadır.

Parasetamol zinde-hareketli yaşlılarda erişkinlerdeki dozlam şeması ile uygulanabilir.

Düşkün, hareketsiz yaşlılarda ise doz azaltılmalı, dozlam aralığı uzatılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

GERALGİNE-P,

- Parasetamol veya bileşenlerinden herhangi birine aşırı duyarlılık durumunda veya,
- Şiddetli karaciğer (Child Pugh kategorisi > 9) ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GERALGİNE-P, parasetamol içermektedir. Parasetamol içeren başka ürünlerle birlikte kullanmayınız. Parasetamol içeren diğer ürünlerle birlikte eşzamanlı kullanımı doz aşımına yol açabilir.

Parasetamol doz aşımı, karaciğer nakli ya da ölüme neden olabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir.

Glutasyon düzeyleri azalmış olan hastalarda (örn., şiddetli beslenme yetersizliği olan, anoreksik, vücut kitle indeksi düşük, kronik aşırı alkol kullanımı olan hastalar ya da sepsisi olan hastalar) karaciğer disfonksiyonu/yetmezliği vakaları bildirilmiştir.

Glutasyon düzeyi azalmış hastalarda (örneğin sepsis) parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini arttırabilir.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir.

Ciddi olmayan artriti olan ve her gün ağrı kesici almaları gereken hastalara bir doktora danışmaları önerilmelidir.

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımın bırakılması ve 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 ölüme 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 eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol 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 parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatoksisite 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.

Bu tıbbi ürün, her dozda 100 mg'dan daha fazla (yaklaşık 600 mg) alkol içerir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir.

Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

İçeriğinde bulunan propilen glikol alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

İçeriğinde bulunan propilhidroksibenzoat (E216) ve metilhidroksibenzoat (E218) alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

İçeriğinde bulunan ponceau 4R gıda boyası (E124) alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, galaktoz intoleransı veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha geç ortaya çıkmasına neden olabilir.

Metoklopramid gibi 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 ölçüsünü 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 indüksiyonuna sebep olan ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla eşzamanlı 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 antikoagulan 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) eşzamanlı kullanılması nötrojeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa 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 alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Parasetamolün doğurganlık üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Yine de çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasındaki tüm ilaç kullanımlarında olduğu gibi, gebe kadınlar parasetamol almadan önce doktorlarına danışmalıdır. En düşük etkili doz ve en kısa tedavi süresi düşünülmelidir. Parasetamol için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

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

Laktasyon dönemi

Parasetamol anne sütüne geçer, fakat geçen miktar önerilen dozlarda klinik açıdan anlamlı

düzeyde değildir. Yayınlanmış literatürlerde emzirme için kontrendikasyon bulunmamaktadır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilité üzerindeki etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek : Agranülositoz, trombositopeni (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Erupsiyon, ürtiker, anjiyoödem

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuklama, parestezi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Denge bozukluğu

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek : Purpura

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Üst solunum yolu enfeksiyonu

Çok seyrek : Bronkospazm*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Bulantı, diyare, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon, kusma

Yaygın olmayan : Gastrointestinal kanama

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok yaygın : ALT üst sınırın üstünde

Yaygın : ALT üst sınırın 1,5 katı

Çok seyrek : Hepatik disfonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek : Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, 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 bildirilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Yüz ödemi

Yaygın olmayan : Periferik ödem

Çok seyrek : Ateş, asteni

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Yaygın olmayan : Post-tonsillektomi kanaması

Yaygın : Post-ekstraksiyon kanaması

* 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 pozitifdir.

*** İmmun trombositopeni: Parasetamol ve parasetamol sülfat varlığında antikorlar trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptörlerine bağlanır. Parasetamol tedavisinin

kesilmesi parasetamolün plasebo ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile karşılaştırıldığı 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında istenmeyen etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir. Parasetamol ile nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların karşılaştırıldığı 2100 hastayı kapsayan ikinci bir literatür taramasında parasetamol grubunda ilacın etkisinin yetersiz olması nedeniyle tedaviyi bırakma daha sık gözlenmiştir. Parasetamol tedavisi gören her 10 hastadan biri tedaviyi yarıda kesmiş, ayrıca her 15 hastadan biri ilacın etkisini yetersiz bulduğu için tedaviyi kesmiştir. NSAİİ'lar ile karşılaştırıldığında istenmeyen etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür. Klinik laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün istenmeyen etkileri ve laboratuvar değerlerindeki değişimler plasebonunkilerden farksız bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal değerlerdeki değişimler ilacın toksik dozlarda alındığını gösterir. İlaç toksik dozlarda alınmışsa aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) 24 saat içinde yükselmeye başlar ve 72 saat sonra doruğa erişir. Bunlardan herhangi birinin 1000 ünitenin üstüne yükselmesi hepatotoksisite için tanımlayıcıdır. Bunların yanı sıra bilirubin ve kreatinin yükselir, glukoz düşer. Arteriyel pH'nın 7,30 un altına düşmesi, kreatininin 3,4 mg/dL'nin üstüne çıkması, protrombin zamanının 100 saniyeden fazla uzaması ve serum laktat düzeyinin 3,5 milimol/L'nin üstüne çıkması prognozun iyi olmadığını gösteren belirtilerdir. Parasetamolün advers ve toksik etkilerine karşı cinsiyet, ırk, boy, ağırlık, vücut yapısı, yaşam şekli ve yerine bağlı duyarlılık farkları bildirilmemiştir. Bunların dışında parasetamolün toksik etkilerine 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.

Yaklaşık bir yıl süreyle parasetamolün günlük terapötik dozlarını alan bir hastada kronik hepatik nekroz bildirilmiştir ve daha kısa periyotlarla aşırı 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.

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: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

Risk faktörleri:

Eğer 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
Veya
- Glutasyon depleasyonu (örn. beslenme bozukluğu, sistik fibrozis, HIV enfeksiyonu, açlık, kaşeksi) olasılığı varsa

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

Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten,

parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alınımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının, dozla ilişkili komplikasyondur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alınımı takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir. Bu durum hepatomegali, karaciğer hassasiyeti, sarılık, akut karaciğer yetmezliği ve hepatik nekrozu içerebilir. Glukoz metabolizmasında anormallikler ve metabolik asidoz görülebilir. Kan bilirubini, hepatik enzimler, INR, protrombin zamanı, kan fosfat ve kan laktat değerlerinde artış olabilir. Ağır 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 raporlanmıştır.

Tedavi:

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için doz aşımı semptomları mevcut olmasa bile parasetamol aşırı dozu hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekebilir.

Eğer doz aşımı 1 saat içinde olmuşsa aktif kömür ile tedavinin düşünülmesi gerekir. Oral alımı takiben 4. saatte veya daha sonra plazma parasetamol konsantrasyonunun ölçülmesi gerekir (daha önceki konsantrasyonlar güvenilir değildir).

Parasetamolün oral alınımından sonraki 24 saate kadar N-asetilsistein ile tedavi kullanılabilir; bununla birlikte maksimum koruyucu etki, oral alımı izleyen 8. saate kadar elde edilir. Antidotun etkililiği bu süre sonrasında dik bir düşüş gösterir. İhtiyaç halinde hastaya, yaygın olarak kullanılan dozaj planı doğrultusunda intravenöz N-asetilsistein verilmesi gerekir. Eğer kusma sorunu yoksa hastane dışındaki uzak bölgelerde oral metionin uygun bir alternatif olabilir. Oral alımdan sonraki 24 saatin ötesinde ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu ile başvuran hastaların kontrolü konusunda NPIS ile görüşülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer analjezikler ve antipiretikler, Anilidler

ATC kodu: N02BE01

Parasetamol, analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamolün terapötik etkilerinin, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Parasetamolün periferik siklooksijenaza oranla santral siklooksijenaz üzerine daha etkili inhibitör olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf anti-enflamatuvar özellik gösterir. Bu durum, enflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksidler içermesi ve bu hücrel peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0,95 l/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz. Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1,5-2,5 saattir. Parasetamol karaciğerde metabolize olur. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Uygulanan parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatoselüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Çocuklarda (3-10 yaş) ve yenidoğanlarda (0-2 gün) parasetamolün başlıca metaboliti parasetamol sülfattır.

Eliminasyon:

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

Parasetamolün total eliminasyon hızı açısından çocuklarla erişkinler arasında yaşla ilişkili bir farklılık yoktur.

Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:

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

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

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 hepatoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutasyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalığında önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Çocuklar:

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

Yaşlılar:

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Parasetamole ait elde edilmiş klinik dışı güvenilirlik 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 olgunlaşmamış olması nedeniyle daha toksik bulunmuştur. Akut toksisite belirtileri kusmaya neden olmuştur. Kronik uygulamada kilo artışında azalma, diürez, asidüri ve dehidratasyon ve enfeksiyona duyarlılık gibi etkiler gözlenmiştir.

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

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış

gözenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6. 1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserin

Propilen glikol

Alkol

Propilhidroksibenzoat (E216)

Metilhidroksibenzoat (E218)

Frambuaz Esansı

Ponceau 4R Gıda Boyası (E124)

Şeker pancarından elde edilen farmasötik kalite kristal şeker

Deiyonize su

Ph 3,8 - 6,1 gerekirse pH Sitrik Asit Anhydrous ile ayarlanır.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

150 ml, koyu renkli cam şişede, karton kutuda

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156
34885 Sancaktepe/İstanbul
Telefon: (0216) 398 10 63
Faks: (0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI

2016/315

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.04.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ