

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİNOSET® PEDİATRİK Şurup

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir ölçekte (=5ml)

<b>Etkin madde:</b>	Parasetamol	150 mg
<b>Yardımcı maddeler:</b>	Şeker (sukroz)	2 g
	Sakarin sodyum	2 g
	Metil paraben	3,5 mg
	Propil paraben	1.5 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Karamel ve çilek kokulu berrak sarı çözelti

### 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:**

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Ay	Doz (ml)	Doz (Ölçek)	Kullanım
6-24 ay	2.5-3.75 ml	½ - ¾ ölçek	6 saatte bir
2-4 yaş	5 ml	1 ölçek	6 saatte bir
4-8 yaş	7.5 ml	1½ ölçek	6 saatte bir
8-10 yaş	10 ml	2 ölçek	6 saatte bir

10-12 yaş	12.5 ml	2½ ölçek	6 saatte bir
-----------	---------	----------	--------------

Sistemik kullanım, çocukta ağrı ve ateş dalgalanmalarını (iniş-çıkış) önler.

Ağrı süresi 5 günü aşar ya da ateş 3 günden fazla sürerse ya da artarsa ve /veya başka belirtiler ortaya çıkarsa hastaların MİNOSET PEDIATRİK kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması önerilir.

#### **Uygulama şekli:**

MİNOSET PEDIATRİK şurup bir bardak suya, süte veya meyve suyuna karıştırılarak da içilebilir.

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

##### **Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

MİNOSET PEDIATRİK, şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olan kişilerde kullanılmamalıdır.

##### **Geriatrik popülasyon:**

MİNOSET PEDIATRİK, geriyatrik hastalar için endike değildir. Ancak hekim önerisi ile kullanılacak ise, sağlıklı, hareketli geriyatrik hastalarda özel doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur. Ancak, zayıf ve hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlama sıklığı azaltılmalıdır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Parasetamol, aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Parasetamole ya da ilacın bileşiminde bulunan diğer bileşenlerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh kategorisi >9),
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda,
- Parasetamol içeren başka bir ilaç kullananlarda,
- Vücut ağırlığı 4 kg'dan düşük olan / erken doğan bebeklerde (37. hafta).

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

Anemisi olanlar, akciğer hastaları, 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. Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/ risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Bu gibi hastalarda doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Kronik günlük dozlarda ve akut yüksek dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması esnasında serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde bir yükselme meydana gelebilir.

Hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutasyon rezervini azaltan, terapötik dozlarda parasetamolle eşzamanlı ilaç kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar, hastada hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

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) neden olabilir.

Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.

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

Parasetamol içeren diğer ilaçların MİNOSET PEDİATRİK ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Ağrı süresi 5 günü aşar ya da ateş 3 günden fazla sürerse ya da artarsa ve /veya başka belirtiler ortaya çıkarsa hastaların MİNOSET PEDİATRİK kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması önerilir.

Hereditör glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.

Parasetamolu 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 ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün sakarin sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

Bu ürün propil paraben ve metil paraben içermektedir. Bu nedenle alerjik (aşırı duyarlılık) reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

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

Propantelin gibi, gastrik boşalmada gecikmeye yol açan ilaçlar veya mide boşalmasını yavaşlatan etkenler, parasetamolün daha yavaş absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir gecikmeye neden olabilirler.

Metoklopramid gibi, gastrik boşalmanın hızlanmasına yol açan ilaçlar veya mide boşalmasını hızlandıran etkenler, parasetamolün daha hızlı absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir hızlanmaya neden olabilirler.

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 bile eşzamanlı kullanılması, karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda olsa bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

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 olumsuz yönde etkileşebilir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, Uluslararası normalleştirilmiş (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı, oral antikoagulan kullanan hastalar, parasetamolü tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli kullanmamalıdır.

5-hidroksitriptamin serotonin tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim yoluyla, parasetamolün analjezik etkisini tamamen inhibe edebilirler.

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin)'in eşzamanlı kullanılması, akyuvar hücresi sayısında azalmaya (nötropeni) yönelik eğilimini artırır. Bundan ötürü, 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 sebebiyet vermektedir.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum* -sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün absorpsiyon hızı azalabilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

MİNOSET PEDİATRİK pediatrik bir tıbbi üründür.

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

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

MİNOSET PEDİATRİK'in kontrasepsiyon yöntemleri üzerine etkisi ya da MİNOSET PEDİATRİK kullanırken ilave bir kontrasepsiyon uygulanması gerektiğine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, parasetamolün gebelik üzerinde ya da fetüsün /yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde istenmeyen etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Yine de gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Parasetamolün terapötik kullanımı hakkında yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, bu ilacın gebelik veya fetal / neonatal gelişme üzerinde olası istenmeyen etkileri konusunda önemli bir endişeye yol açmamaktadır. Gebelikte doz aşımı konusunda toplanan prospektif veriler de malformasyon riskinde bir artış göstermemiştir.

Ancak, gebelik döneminde parasetamolün uzun bir süreyle, yüksek dozlarda ya da başka ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılması tavsiye edilmemektedir. Bu tür durumlarda güvenli kullanılabileceği teyit edilmemiştir.

Parasetamol, gebelik döneminde yalnızca doktor tavsiyesi ile ve ilacın risk/fayda oranı gözönüne alınarak kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Parasetamol, anne sütüne az miktarda geçmektedir. Bu zamana dek herhangi bir istenmeyen etkisi gözlemlenmemiş olmasına rağmen, emzirme döneminde sadece doktor tavsiyesiyle kullanılmalıdır.

### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

Parasetamolün oral kullanımı hakkında yapılan üreme çalışmalarından derlenen verilerde, herhangi bir malformasyon veya fetotoksisite bulgusu tespit edilmemiştir.

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

### **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 esnasında dikkatli olmaları gerekmektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Belirtilen bu istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Bu sebeple sıklık bilgisi verilmesi mümkün değildir.

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)

#### **Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları:**

Bilinmiyor: Trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri.

#### **Bağışıklık Sistemi Hastalıkları:**

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyon ve anafilaktik şok.

#### **Sinir Sistemi Hastalıkları:**

Bilinmiyor: Baş dönmesi, somnolans.

**Solunum, Göğüs Hastalıkları ve Mediastinal Hastalıklar:**

Bilinmiyor: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm.

**Gastrointestinal Hastalıklar:**

Bilinmiyor: Mide bulantısı, kusma, mide rahatsızlıkları, diyare ve karın ağrısı.

**Hepato-bilier Hastalıklar:**

Bilinmiyor: Hepatik bozukluklar, hepatit ve aynı zamanda doza-bağımlı hepatik yetmezlik, hepatik nekroz (fatal neticeler de dahil). Parasetamolün onaylanmamış kronik kullanımı, fatal neticeleri de olan hepatik siroza ve hepatik fibroza yol açabilir (bölüm 4.4 ve 4.9'a bakınız).

**Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları :**

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

**Böbrek ve İdrar Yolu Hastalıkları:**

Bilinmiyor: Özellikle doz aşımında renal hasarlar.

**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**

Yetişkinlerde 10 g'dan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. 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. <sup>14</sup>C-aminopirinden sonra <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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. Nadiren, 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 alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

**Semptom ve belirtiler:**

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma 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 içinde belirgin olmayabilir.

**Tedavi:**

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metiyonin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metiyonin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasında kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metiyonin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Hepatik mikrozomal enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşliğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Analjezik – Antipiretik

ATC kodu: N02BE01

**Etki mekanizması**

Analjezik etki: Analjezik etkinin mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Parasetamol etkisini genelde santral sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ederek ve daha düşük oranda ağrı-uyarı oluşumunu bloke ederek periferik etki yoluyla gösterir. İlacın periferik etkisi, prostaglandin sentezinin inhibisyonuna ya da ağrı reseptörlerini mekanik veya kimyasal stimülasyonlara karşı duyarlı hale getiren diğer maddelerin sentezinin veya etkilerinin inhibisyonuna da bağlı olabilir.



Antipiretik etki: Parasetamol antipiretik etkisini hipotalamusta bulunan termoregülatuvar merkez üzerinde, ciltte artan kan akımı, terleme ve ısı kaybına yol açan periferik vazodilatasyon oluşturarak gösterir. Bu merkezi etki, muhtemelen hipotalamusta prostaglandin sentezinin inhibisyonunu da içerir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Parasetamol, oral yoldan alındıktan sonra başlıca ince barsaklardan pasif difüzyon ile hızla ve tamamen absorbe olur. Mide boşalma hızı, oral yoldan uygulanan parasetamolün emilimi için hız sınırlayıcı bir ölçüttür. İlaç, alındıktan 0,5 saat – 1,5 saat sonra maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Değişen oranlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımın uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanımı, 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1-2 g'lık (tablet formu) dozdan sonra %90'a yükselir.

#### Dağılım:

Parasetamol vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Tahmini dağılım hacmi 0,95 L/kg'dir. Çocuklarda ve yeni doğanlarda da dağılım kinetiği (Vd/ F) erişkinlerdekine benzerdir. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür.

#### Biyotransformasyon:

Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize olur.

Karaciğer ve böbrekte genellikle, sitokrom P450 (CYP) mikrozomal enzim sistemi (temel olarak CYP2E1 ve CYP3A4) ile hidrosilli metabolitler üretilir (N-asetil-p-benzokinonimin). Konjugasyon ile detoksifiye edilmekle birlikte, parasetamol doz aşımını takiben birikerek doku hasarına sebep olabilir.

Uygulanan parasetamolün %10'u, minör bir yolakla, CYP sistemi ile reaktif bir metabolit olan asetamidokina dönüşür. Bu metabolit, indirgenmiş glutatyonla hızlıca konjüge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları olarak atılır. Yüksek miktarda parasetamol kullanıldığında hepatik glutatyon tükenir ve hepatosit içinde asetamidokinon birikimine neden olur. Biriken bu asetamidokinon yaşamsal hepatoselüler makromoleküllere kovalan olarak bağlanır ve doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

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

#### Eliminasyon:

Oral yolla alındıktan sonra ilacın plazma yarılanma ömrü 1,5 – 2,5 saat arasındadır. Parasetamolün %80'inden fazlası 24 saat içinde elimine olur. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda bu eliminasyon gecikir.

1000 mg i.v'lik tez dozu takiben parasetamolün total vücut klerensi yaklaşık 5 ml/dk/kg'dır.

Karaciğerde enzimatik transformasyondan sonra, parasetamol, esas olarak glukuronik asit ve sülfürik asit konjugatları formunda ve sadece böbrekler kanalıyla elimine olur. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrarla atılır. İlacın sadece yaklaşık %1'i - %3'ü serbest ana madde formunda atılır.

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

#### Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:

Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutasyon tarafından bağlanır ve non-toksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutasyon 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.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Akut Toksikite:**

Parasetamolün, yetişkin sıçanlara ve koyalara oral yoldan verildikten sonra hafif toksik olduğu saptanmıştır. Farelerde ve yenidoğan sıçanlarda önemli oranda daha fazla toksik olmasının sebebi ise, muhtemelen, farelerde maddenin farklı bir metabolizmasının bulunması ve yenidoğan sıçanlarda hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olmasıdır. Köpeklerle ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bundan dolayı, bu hayvan cinslerinde bir oral LD<sub>50</sub> tespit etmek olanaksız olmuştur.

#### **Kronik Toksikite:**

Toksik dozların verilmesinden sonra, deney hayvanlarında, daha yavaş bir kilo artışı, daha sık diürez, asidüri ve dehidratasyon ve ayrıca, enfeksiyonlara duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza iritasyonu gözlemlenmiştir.

#### **Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:**

Sıçanlarda, hepatotoksik doz seviyelerinde potansiyel bir genotoksisite gözlemlenmiş ve bu bulgu, doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak izah edilmiştir. Dolayısıyla, bir eşik doz olduğu varsayılabilir. Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine işaret eden herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur. Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu elde edilmemiştir.

#### **Üreme Toksisitesi:**

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlemlenmemiştir. 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**

Şeker (sukroz)  
Macrogol 3350  
Sorbik asit  
Metil paraben  
Propil paraben  
Sakarın sodyum  
Karamel aroması  
Çilek aroması  
Distile su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan koruyunuz.

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

100 ml'lik amber renkli cam şişelerde

#### **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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Bayer Consumer Care AG, İsviçre lisansı ile  
Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.  
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53  
34770 Ümraniye, İstanbul  
Tel: 0 216 528 36 00  
Faks: 0 216 645 39 50

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

03.10.2006 - 208/87

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 03.10.2006

Son yenileme tarihi: .....

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**