

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEDİPAR 120 mg/ 5 ml Süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 5 ml’de, 120 mg parasetamol içerir.

Yardımcı maddeler:

Sukroz	1650 mg
Sorbitol (%70 non-kristalize)	1.25 ml
Gliserin	0.325 ml
Metilhidroksibenzoat	5 mg
Azorubine 85 (Carmoisine) E122	0.075 mg

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon

Çilek kokulu, pembe renkli, 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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır.

0-3 ay arasındaki bebekler: 2. ayda aşı sonrası ateş görülen bebeklere 2.5 ml’lik bir doz uygundur. Diğer durumlarda ancak doktor önerisi ile kullanılmalıdır.

3 ay – 1 yaşa kadar : 2.5 – 5 ml (60-120 mg parasetamol).

Bu pediatrik dozlar, her doz arasında 4 saat veya daha uzun aralık bırakılarak günde 4 kez tekrarlanabilir.

1 – 6 yaşa kadar : 5 – 10 ml (120 mg – 240 mg parasetamol).

Uygulama Şekli:

PEDİPAR sadece ağızdan kullanım içindir.

Yemeklerden önce, sonra veya yemeklerle birlikte kullanılabilir.

Sulandırılmadan kullanılır.

Kullanmadan önce şişe iyice çalkalanmalıdır.

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)

Pediyatrik 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

Karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır. Uzun süre yüksek dozda alınacaksa periyodik olarak renal ve hepatik fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda ilacın kullanılması yeniden değerlendirilmelidir:

- İlaç ağrı için alınıyorsa (romatizma ağrıları dahil): Erişkinlerde ağrı 10 gün içinde, çocuklarda 5 gün içinde geçmezse, hastalık ağırlaşır, yeni belirtiler ortaya çıkarsa veya ağrılı bölge kızarıp şişerse,
- İlaç ateş için alınıyorsa: Ateş 3 günden fazla sürerse, hastalık ağırlaşır 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.

Asırı dozda parasetamol alınması karaciğer toksisitesine (Child-Pugh Klas C) neden olabilir.

Yetişkinlerde tek bir alım için minimum toksik doz 7.5-10 gramdır, çocuklarda ise 150 mg/kg Eğer risk faktörleri varsa bunların altındaki dozlarda hepatotoksik etki gösterebilir. Risk faktörleri şunlardır;

- Hepatik enzim (CYP2E1) indikatörleri kullanılıyorsa: Karbamazepin, fenitoin, barbütiratlar, pirimidon, rifampin.
- Hepatotoksik ilaçlar kullanılıyorsa: Makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler.
- Glutasyon rezervlerinin azaldığı durumlar: Malnutrisyon, starvasyon, kaşeksi, HIV enfeksiyonu, kistik fibroz.

PEDİPAR şeker içerdiğinden nadir kalımsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

PEDİPAR gliserin içerir ancak içerdiği gliserin miktarı göz önüne alındığında herhangi bir yan etki beklenmez.

PEDİPAR metilhidroksi benzoat içerdiğinden alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

PEDİPAR Azorubine 85 (Carmoisine) E122 içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

Laboratuvar 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.
- Bentromid testi sonuçları geçersizdir. Çünkü hem parasetamol hem bentromid bir arilamin bileşiğine metabolize olarak bulunan p-aminobenzoik asid miktarını etkiler.
- Nitrosonaftol reaktifi ile yapılan idrarda kalitatif 6-hidroksiindol asetik asid (5 HİAA) testi yalancı pozitif sonuç verir. Kantitatif test etkilenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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 fazlaşır.
- Kumarin ve indandion sınıfı antikoagulanlarla birlikte yüksek dozda parasetamol kullanılması antikoagulan etkiyi artırır. Bu durumda sık sık protrombin zamanı tayinleri yapılarak, gerekiyorsa antikoagulan 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 süre birlikte kullanılması, istenmeyen 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 klerensi 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 aşılardan immünostimulan etkisini azaltmaz. Bununla beraber DTaP (diphtheria - 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 ekinazy (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 ginkgo (Gingko biloba), ginseng (Panax ginseng), sarmısak (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), çemen otu (Trigonella foenum graecum), kızıl yonca (Trifolium pratense) ve demirhindi (Tamarindus indicus) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.
- Meryem ana diken (Silybum marianum): Bu bitkiden hazırlanan silimarin kompleks flavonoidlerin bir karışımıdır. Deneysel olarak sıçanlarda karaciğer glutatyon düzeyini artırır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi : B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, PEDİPAR'un gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde istenmeyen etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Parasetamol doğum kontrol ilaçları ile etkileşime girmez.

Gebelik Dönemi

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

Anneye terapötik dozlarda verildiğinde, parasetamol en erken 30 dakika içerisinde plasentadan geçer. Fetusta, parasetamol etkin bir biçimde sülfat konjugasyonu ile metabolize olur.

Laktasyon Dönemi

Parasetamol anne sütüne çok az miktarda (%0,1-1,85) geçer. Bu ilaç düzeyi bebek için zararlı etki oluşturmaz. PEDİPAR emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

Parasetamol yaygın olarak kullanılmakta olup, önerilen dozlarda alındığında yan etkiler hafiftir ve genel olarak seyrek oluşur.

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 (%2.9)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni, (izole bildirimler)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Sıklık bilinmiyor: Bronkospazm*, anafilaktik şok, alerji testi pozitif**, immün 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 mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu (%2.7)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı (%2.3), diyare (% 4.7), dispepsi (%2.3), flatulans (%2.3), karın ağrısı (%3.9), konstipasyon (%3.9), kusma (%7.8)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (%0.13)

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: ALT üst sınıırın üstünde (%17.4)

Yaygın: ALT üst sınıırın 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 dışı) kanaması (%3.3).

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

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

***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 karşılaştırıldığı 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 laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün yan 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 zamanınının 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 istenmeyen 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 tedavisi

Semptomlar

Erişkinlerde 7.5-10 gramın üstünde (veya > 150 mg/kg) dozlarda parasetamol alındığında hepatotoksik belirtiler görülebilir. 350 mg/kg'ın üstündeki dozlar her zaman hepatotoksiktir. Çocuklarda 150 mg/kg'ın üstündeki dozlar hepatotoksisite riski taşır. Parasetamol hepatotoksisitesinin ilk belirtileri bulantı, kusma, anoreksi, diyare, mide krampları, solgunluk, terleme ve bitkinliktir. Bunlar ilk 24 saat içinde görülebileceği gibi 2-4 gün sonra da ortaya çıkabilir. Bu belirtilerle birlikte karnın üst sağ bölgesinde şişlik ve hassasiyet belirir ve kanda ALT, AST ve bilirubin düzeyleri yükselmeye başlar, protrombin zamanı uzar. İlacın alınmasından 2-4 gün sonra karaciğer hasarı maksimuma varır. Bu devrede karaciğer biyopsisi sentrolobuler nekroz gösterir. Plazmada ALT, AST, bilirubin, kreatinin, BUN yükselir. Kolesterol, glukoz, albümin düşer. Koagülasyon defektleri ve mide kanamaları olabilir.

Karaciğer yetmezliği, belirtileri: Hepatik ensefalopati, konfüzyon, ajitasyon, stupor, konvülsiyon, beyin ödemi ve koma şeklindedir. Metabolik asidoz ve kardiyak aritmiler görülebilir. Hepatotoksisite belirtilerinin yanısıra veya onlar olmadan akut renal yetmezlik ortaya çıkabilir.

Yüksek dozda parasetamol almış bir hastada alınan ilaç miktarı ve alındığı zaman belli değil ise plazmada parasetamol tayini yapılır. Ancak tayin sonuçları beklenmeden derhal asetilsistein tedavisine başlanmalıdır. İlacın alındığı zaman biliniyorsa tayinler 4 saat geçtikten sonra yapılmalıdır. Eğer plazmada parasetamol tayin imkanları yoksa ve alınan miktar 150 mg/kg'ın üstünde olarak tahmin ediliyorsa asetilsistein tedavisi tam olarak uygulanır.

Doz aşımının tedavisi için hasta kusturulur veya midesi yıkanır. Daha sonra aktif kömür bulamacı verilir. Ancak bu asetilsistein solüsyonu verilmeden önce lavajla mide boşaltılmalıdır. Başlangıç dozu 140 mg/kg olup daha sonra 4 saatte bir 70 mg/kg dozda total 17 doz verilir. Her doz uygun içeceklerle %5 'lik solüsyon halinde dilue edilir. Plazmada parasetamol konsantrasyonları ilacın alınmasından sonra 4'ncü saatten itibaren tayin edilir. Daha önceki tayinler hepatotoksisite tahmini için faydalı değildir. Aşağıda gösterilenleri aşan konsantrasyonlar potansiyel hepatotoksisiteyi gösterir ve tüm asetilsistein kürünün tamamlanmasını gerektirir.

4 saat	6 saat	10 saat	15 saat	20 saat	24 saat
150 µg / ml	70 µg / ml	50 µg / ml	20 µg / ml	8 µg / ml	3.5 µg / ml

Eğer asetilsistein tedavisinde 24 saat içinde baslanmamışsa veya parasetamol çok yüksek miktarlarda alınmışsa hemodiyaliz veya hemoperfüzyonla parasetamol kandan çekilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezik ve antipiretikler

ATC kodu: N02BE01

Parasetamol etkili bir analjezik ve antipiretik bir ilaç olup önemli bir antiinflamatuvar aktivite göstermez. Analjezik ve antipiretik etkinliği 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 PGE₂ oluşumunu inhibe etmesiyle olur. PGE₂ anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki termoregülasyon yapan nöronları etkileyerek ateşi yükseltir. Parasetamol PGE₂ sentezini inhibe ederek bunu önler.

Parasetamolün gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler üzerinde önemli farmakodinamik aktivitesi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Parasetamol oral yoldan verildiğinde gastrointestinal kanaldan hızla ve tama yakın 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 hidrosilasyon 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 glutatyonla birleşir ve bu kompleks sistein ve merkaptürik asit konjugatları seklinde idrarla atılır. Ancak parasetamol yüksek miktarda alınırsa bu mekanizma satüre olur ve metabolit karaciğer proteinlerinin sülfidril grupları ile reaksiyona girerek hepatik nekroza neden olur.

Prematürelde, 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 yoluylaadır. Parasetamolün renal klerensi 5 ml/dak'dır. Parasetamol diyaliz edilebilir. Hemodiyalizle 120 ml / dak, hemoperfüzyonla 200ml/dak, peritoneal diyalizle <10 ml / dak kan parasetamolden temizlenebilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Genelde parasetamol serum konsantrasyonları ile analjezik etkisi arasında bir korelasyon yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

Parasetamolün eliminasyon yarı ömrü çocuklarda daha kısadır, yeni doğmuşlarda ise daha uzundur. Prematürelde, 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 klerensi 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 laboratuvar 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 mutar terapötik dozlar aşıldığında hepatotoksik 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

Sukroz

Sorbitol (%70 non-kristalize)

Gliserin

Dispers selüloz (Avicel RC 591)

Ksantan zamk

Çilek esansı

Metilhidroksibenzoat

Azorubine 85 (Carmoisine) E122

Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Bakınız 4.5.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi :

25/16 PE (polietilen) kapaklı 150 ml'lik Tip III amber rengi cam ŐiŐede leđi ile birlikte.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ő.

Necipbey Cad. No: 88, 55020 – Samsun

Tel: (0362) 431 60 45

(0362) 431 60 46

Fax: (0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

22.06.2010 – 225/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ