

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAROL 10 mg/ml İnfüzyon İçin Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Parasetamol 10 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi
Berrak ve açık sarımtırak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PAROL, ağrının ya da hiperterminin tedavisi için intravenöz yolun klinik olarak gerekli görüldüğü acil durumlarda ve/veya diğer uygulama yollarının mümkün olmadığı durumlarda (özellikle cerrahi girişimden sonra, orta şiddette ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisinde) endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Hasta ağızdan ilaç alabilecek duruma gelir gelmez uygun bir oral analjezik ilaca geçilmelidir.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Parasetamol çözeltisi 15 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Yetişkinler, adolesanlar ve 33 kg'ın üzerindeki (yaklaşık 11 yaşında) çocuklarda kullanılır.

50 kg'ın üzerindeki yetişkinler ve adolesanlar:

Her defasında 1 g parasetamol (100 ml'lik bir flakon, günde en fazla dört defa olmak üzere) uygulanabilir.

Maksimum günlük doz 4 g'ı aşmamalıdır.

Her bir uygulama en az 4 saat aralıkla yapılmalıdır.

33 kg'ın üzerindeki çocuklar (yaklaşık 11 yaşında), adolesanlar ve 50 kg'ın altındaki yetişkinler :

Her defasında 15 mg/kg parasetamol (kg başına 1.5 ml solüsyon, günde en fazla dört defa olmak üzere) uygulanabilir.

Maksimum günlük doz, 50 kg'ın üzerindeki hastalarda 4 g'ı, 50 kg'ın altındaki ve 33 kg'ın üzerindeki hastalarda ise 60 mg/kg'ı geçmemelidir (3 g'ı aşmadan).

Her bir uygulama en az 4 saat aralıkla yapılmalıdır.

Vücut ağırlığı 10 kg'ın üzerinde (yaklaşık 1 yaş) ve 33 kg.'ın altında olan hastalarda doz: her uygulamada 15 mg/kg (yani her kg için 1.5 mL çözelti) günde dört kereye kadar yapılabilir. İki uygulama arasındaki süre en az 4 saat olmalıdır. Maksimum günlük doz 60 mg/kg'ı aşmamalıdır (toplamda 2 gr. doz aşılmamalıdır).

Miadında doğmuş yenidoğanlar, bebekler, oyun çocukları ve 10 kg'dan daha zayıf çocuklar (yaklaşık 1 yaşında):

Yenidoğanlarda (<10 günden daha küçük) PAROL, her uygulama için doz yarıya düşürülerek (7.5 mg/kg veya her kg için 0.75 mL çözelti) günde dört kereye kadar yapılabilir. İki uygulama arasındaki süre en az 4 saat olmalıdır. Maksimum günlük doz 30 mg/kg'ı aşmamalıdır (toplamda 300 mg doz aşılmamalıdır).

Uygulama şekli:

Parasetamol çözeltisi 15 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

PAROL ayrıca seyreltilerek de uygulanabilir. Ancak sadece 1:10'a kadar % 0,9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 glukoz çözeltisi kullanılabilir. Seyreltilmiş çözelti hazırlandıktan sonra bir saat içinde (infüzyon süresi dahil) kullanılmalıdır.

Cam ampulde sunulan her infüzyonluk çözeltide olduğu gibi, özellikle infüzyonun sonunda yakın takip önerilir. Perfüzyonun sonunda yakın takip gerekliliği özellikle santral venöz yol infüzyonu yapılıyorsa hava embolisini önlemek açısından önemlidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi \leq 30 mL/dak) her uygulamanın en az 6 saatlik ara ile yapılması önerilir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği: Kronik veya aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda, özellikle hepatosellüler yetmezliği, kronik alkolizmi, kronik malnütrisyonu (düşük karaciğer glutatyon rezervi) ve dehidratasyonu olanlarda 3 g/gün doz aşılmamalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon: PAROL, 33 kg'ın üzerindeki (yaklaşık 11 yaşında) çocuklarda kullanılabilir (bkz. bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlanması gerekmez (bkz. bölüm 5.2).

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

4.3. Kontrendikasyonlar

PAROL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Parasetamol, proparasetamol hidroklorür (parasetamolün önilacı) veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda,
- Ciddi karaciğer yetmezliği veya aktif karaciğer hastalığı durumunda,
- G6PD eksikliği olan hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oral uygulama mümkün olur olmaz hemen uygun bir oral analjezik tedavi uygulanması önerilir.

Doz aşımı riskini ortadan kaldırmak için, uygulanan diğer ilaçların parasetamol içerip içermedikleri kontrol edilmelidir.

Önerilenden daha yüksek dozların ciddi karaciğer hasarına yol açma riski vardır. Karaciğer hasarının klinik belirti ve bulguları ilk olarak genellikle 2 gün sonra olmak üzere en fazla genellikle 4-6 gün sonra ortaya çıkar. Antidot tedavisi en kısa zamanda başlatılmalıdır (*bkz. bölüm 4.9*).

Bu tıbbi ürün her 100 mL’inde 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum içerir; yani esasında “sodyum içermediği kabul edilebilir.”

Parasetamol aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Karaciğer yetmezliği,
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dak) (*bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 5.2*),
- Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliği (hemolitik anemiye neden olabilir),
- Kronik alkolizm, aşırı alkol tüketimi (her gün 3 kadeh veya daha fazla alkollü içki),
- Anoreksi, bulimia veya kaşeksi, kronik malnütrisyon (hepatik glutatyon rezervlerinin düşük olması),
- Dehidrasyon, hipovolemi.

Anemisi olanlar, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Fenitoin ile eşzamanlı uygulanması parasetamolün etkililiğini azaltabilir ve hepatotoksiste riskini artırabilir. Fenitoin tedavisi alan hastalarda yüksek dozlarda ve/veya kronik parasetamol uygulamasından kaçınılmalıdır. Hastalar hepatotoksiste açısından takip edilmelidir.

Probenesid, glukuronik asit ile konjugasyonunu inhibe ederek parasetamolün klerensini yaklaşık 2 katı azaltır. Probenesid ile birlikte tedavide parasetamol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Salisilamid parasetamolün eliminasyon yarı ömrünü uzatabilir. Kısa süreli kullanımda parasetamol ve salisilatların kombine dozunun tek başına önerilen parasetamol veya salisilat dozunu aşmaması önerilir. Diflünizal, parasetamolün plazma konsantrasyonunu % 50 artırarak parasetamole bağlı hepatotoksiste riskini artırabilir.

Enzim indükleyen maddelerin birlikte alınmasında dikkatli olunmalıdır. Bu maddeler arasında barbitüratlar, izoniazid, antikoagülanlar, zidovudin, amoksisilin+klavulanik asit ve etanol sayılabilir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Fenitoin, barbitüratlar, karbamazepin gibi antikonvülsanlar, parasetamolün hepatotoksik metabolitlere dönüşümünün artması nedeniyle parasetamole bağlı karaciğer toksisitesini artırabilir. Antikonvülsan kullanımı sırasında önerilen dozların üzerinde parasetamol alan hastalarda parasetamole bağlı hepatik toksisite riski artar.

Aşırı alkol tüketiminin parasetamole bağlı hepatotoksiste riskini arttırdığına dair bir takım veriler olduğundan, kronik alkolikler parasetamolün düzenli ve aşırı kullanımı veya kronik alkol tüketiminden sakınmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Parasetamolün uzun süre yüksek dozda antikoagülanlarla (kumarin veya indandion türevi) birlikte kullanılması, büyük ihtimalle prokoagülan faktörlerin hepatik sentezinin azalmasına bağlı olarak antikoagülan etkiyi artırabilir. Uzun süreli, yüksek dozda parasetamol tedavisi başlatıldığında veya sona erdirildiğinde protrombin zamanının artışı izlenirse antikoagülan doz ayarlaması gerekli olabilir. Bu durum nadiren kullanımda veya 2 g/gün'ün altındaki kronik kullanılan dozlar için geçerli değildir.

Etkileşiminin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, izoniyazidin parasetamol ile birlikte kullanımı hepatotoksiste riskinin artmasına neden olabilir.

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

Antikoagölanlar: Parasetamol enjeksiyonunun (günde 4 gr, en az 4 gün) oral antikoagölanlar ile birlikte kullanılması INR değerlerinde sapmalara neden olabilir. Bu nedenle, ilacın birlikte kullanıldığı süre boyunca ve Parasetamol enjeksiyonu ile tedavi tamamlandıktan 1 hafta sonrasına kadar INR değerleri yakından izlenmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi :B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Parasetamol intravenöz kullanım için , gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi:

PAROL'ün gebelik sırasında, sadece yararının muhtemel risklere karşı yüksek olduğu durumlarda kullanılması tavsiye edilir.

Gebelik durumunda önerilen pozoloji ve süreye kesinlikle uyulmalıdır.

Doz aşımına maruz kalınan gebeliklerle ilgili ileriye yönelik veriler malformasyon riskinde bir artış göstermemektedir.

Laktasyon dönemi:

Oral uygulamadan sonra, parasetamol az miktarda anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Emzirilen bebekler üzerinde herhangi bir istenmeyen etki bildirilmemiştir. Emziren kadınlarda PAROL kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda parasetamolün intravenöz formu ile üreme çalışmaları yapılmamıştır. Ancak, oral yoldan yapılan çalışmalarda herhangi bir malformasyon ya da fetotoksik etki görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PAROL'ün araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Ancak, bazı kişilerde bulantı veya kusmaya neden olabilir. (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle hastalar uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik deneyim

Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, PAROL ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers etkiler de seyrek veya çok seyrek olarak görülmüştür:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

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)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Malezi

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Karaciğer transaminaz düzeylerinde artış

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni

Pazarlama sonrası deneyim

Aşağıda listelenen advers etkiler pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilmiştir; ancak görülme sıklıkları bilinmemektedir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Trombositopeni

Kardiyak hastalıklar

Taşikardi

Gastrointestinal hastalıklar

Bulantı, kusma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Uygulama yeri reaksiyonu

Hepato-bilier hastalıkları

Fulminan hepatit, hepatik nekroz, karaciğer yetmezliği, karaciğer enzimlerinde artış

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaktik şok, anafilaksi, hipersensitivite reaksiyonu, anjiyonörotik (Quincke's) ödem

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Eritem, flushing, pruritus, döküntü, ürtiker

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yetişkinlerde tek doz 7,5 g veya daha fazla parasetamol alındığında ve çocuklarda tek dozda 140 mg/kg dozunda alındığında toksisite olasılığı vardır; koma ve ölüme gidebilen akut veya fulminan karaciğer yetmezliği, hepatoselüler yetersizlik, metabolik asidoz ve ensefalopati ile karakterize komple ve geri-dönüşsüz hepatik nekroza neden olan hepatik sitoliz görülür.

Dahası, aşırı dozun zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarı ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle uzar.¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarı ömür, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasında daha iyi ilişki kurar. Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesi ile birlikte renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alınımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler: Solgunluk, anoreksi, bulantı, kusma ve karın ağrısı parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyondur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alınımı takiben 1 ila 6 gün görülmeyebilir.

Tedavi: Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-Asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile halihazırda tedavi edilmişse metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle hepatotoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alınımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alınımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Parasetamol aşırı dozajın takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirebilir. Çok ciddi vakalarda karaciğer transplantı gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer analjezik ve antipiretikler

ATC kodu: N02BE01

Parasetamolün analjezik ve antipiretik özelliklerinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, etkisini santral ve periferik yolla gösterdiği düşünülür.

Parasetamol ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer.

Parasetamol verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Etki mekanizması

Emilim:

1 g parasetamol infüzyonunu takip eden parasetamol biyoyararlanımı, 2 g propasetamol infüzyonunu (1 g parasetamol içerir) takip eden biyoyararlanım ile benzerdir.

15 dakikalık 1 g parasetamol intravenöz infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu (Cmaks) yaklaşık 30 µg/ml'dir.

Dağılım:

Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. 1 g parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları (yaklaşık 1,5 µg/mL) gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Parasetamol, yetişkinlerde başlıca iki majör hepatik yolla karaciğerde metabolize olur: glukuronik asit konjugasyonu ve sülfürik asit konjugasyonu. İkinci yol terapötik dozların üzerindeki dozlarda hızla satüre olur. Küçük bir fraksiyonu (%4'ten az) sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-asetil benzokinon imine metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartlarında, azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar.

Eliminasyon:

Parasetamol metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun %90'ı 24 saat içinde başlıca glukuronat (%60-80) ve sülfat (%20-30) konjugatları olarak atılır. %5'inden daha azı değişmeden elimine edilir.

Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klerensi 18 L/saat'tir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 g'a kadar doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klerensi $\leq 10-30$ mL/dak) parasetamolün eliminasyonu kısmen gecikir, eliminasyon yarı ömrü 2-5.3 saat olur. Ciddi böbrek yetmezliği olanlarda glukuronat ve sülfat konjugatlarının eliminasyonu sağlıklı kişilerden 3 kat daha yavaş olur. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dak) uygulamaların en az 6 saat arayla yapılması önerilir (*bkz. bölüm 4.2*).

Karaciğer yetmezliği: Parasetamol karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmıştır. Bir çalışmada, kronik stabil karaciğer yetmezliği olan altı deneğe 5 gün süreyle günde 4 g parasetamol verilmiştir. Her gün üçüncü ve dördüncü 1 g dozun ortasında tayin edilen plazma parasetamol konsantrasyonları, toksik seviyelerin oldukça altında olan, 4,5 $\mu\text{g/ml}$ ile 26,7 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişmektedir. Belirgin parasetamol birikimi gözlenmemiştir ve hastaların klinik durum veya laboratuvar değerlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü sağlıklı deneklerde bildirilenden belirgin derecede farklı değildir ve 3,4 saattir. Aynı çalışmada, kronik stabil karaciğer yetmezliği olan 20 ilave denek çift-periyotlu çapraz bir çalışmaya randomize edilmişler ve 13 gün boyunca günde 4 g doz almışlardır. Bir denekte karaciğer fonksiyon testlerinde (LFTs) yükselme olmuştur ancak bu episod düzeldikten sonra, birbirini izleyen iki uygulamada anormallik gözlenmemiştir. LFTs'deki bu yükselmenin ilaçla ilgili olmadığı ve parasetamolün kronik stabil karaciğer yetmezliği olan hastalarda terapötik dozlarda kullanımının kontrendike olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bazı klinik çalışmalar, alkolik siroz dahil kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda parasetamol metabolizasyonunun hafifçe bozulduğunu göstermiştir. Bu durum parasetamol plazma konsantrasyonlarındaki artış ve eliminasyon yarı ömründeki uzama ile gösterilmiştir. Bu raporlarda, parasetamolün plazma yarı ömründeki artış karaciğerin sentetik kapasitesindeki azalma ile ilişkilidir. Sonuç olarak parasetamol karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve CYP2E1 indüksiyonundan kaynaklanan özellikle alkolik siroz gibi aktif hastalık varlığında kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon: Parasetamolün 0-1 yaş arası bebeklerde ve çocuklarda gözlenen farmakokinetik parametreleri, yetişkinlerde gözlenenlere benzer olmakla birlikte plazma yarı ömürleri yetişkinlerinkinden 1.5 – 2 saat daha kısadır. Yenidoğanların plazma yarı ömrü 0 – 1 yaş arası bebeklerinkinden yaklaşık 3.5 saat daha uzundur.

Yenidoğanlarda, 0-1 yaş arası bebeklerde ve 10 yaşa kadar çocuklarda yetişkinlere göre daha az glukuronat ve daha çok sülfat konjugatı elimine ederler. Parasetamol ve metabolitlerinin toplam atılımı her yaşta aynıdır.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez, mutajenez, fertilité yetersizliği

Parasetamolün rat ve farelerin diyetindeki etkisi 2 yıl süreyle 0, 600, 3000 ve 6000 PPM'de incelenmiştir. Parasetamol, erkek ratlarda olduğu gibi erkek ve dişi farelerde de non-

karsinojenik bulunmuştur. Dişi ratlarda mononükleer hücre lösemisinin görülme sıklığında artışa bağlı olarak karsinojenik aktivite şüphesi kaydedilmiştir.

Parasetamolün genotoksisite ve karsinojenisitesi üzerine literatürlerin karşılaştırmalı bir derlemesinde parasetamolün genotoksik etkilerinin sadece önerilen aralığın üzerindeki dozlarda ortaya çıktığını ve güçlü karaciğer ve kemik iliği toksisitesi ile sonuçlandığını göstermiştir. Parasetamolün terapötik dozlarında genotoksisite eşik değerine ulaşılmamıştır.

Hayvan toksisitesi

Klinik öncesi veriler insanlarda Kısa Ürün Bilgisi'nin diğer bölümlerinde yer alan bilgilerin dışında bir zararı göstermez. PAROL ile sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan lokal tolerans çalışmaları, iyi tolere edildiğini göstermiştir.

Kobaylarda gecikmiş kontakt aşırı duyarlılığın olmadığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sistein hidroklorür monohidrat
Disodyum fosfat dihidrat
Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

PAROL diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır (*bkz; bölüm 4.5*).

6.3. Raf ömrü

24 ay

Mikrobiyolojik açıdan, açma metodu mikrobiyal kontaminasyon riskini bertaraf etmediği sürece, ürün açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmazsa, kullanma sırasındaki saklama sürelerinden ve şartlarından kullanıcı sorumludur.

% 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilirse hemen kullanılmalıdır.

PAROL için açılmış veya seyreltilmiş çözeltilerin kullanılabilirlik süresi, infüzyon süresi dahil, 1 saatten fazla değildir.

6.4. Saklamaya yönelik özel önlemler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

Buzdolabında saklamayınız, dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 ml Tip II berrak cam flakon, klorobutil tıpa ve alüminyum/plastik flip-off kapak.

Ambalaj boyu: 12 flakonluk kutularda.

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

Uygulamadan önce, görsel olarak üründe partikül madde ve renk değişikliği kontrolü yapılmalıdır. Tek seferde kullanılmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. ve TİC. A.S.
Adres: Acıbadem Köftüncü SokakNo: 1
34718 Kadıköy / İSTANBUL
Tel: 0216 339 69 03
Faks: 0216 340 13 77
e-posta : info@atabay.com

8. RUHSAT NUMARASI

227 / 55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat tarihi: 13.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ