

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PARALEN EXTRA, 500 mg + 65 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera: 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*) i 65 mg kofeiny (*Coffeinum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Opis produktu: białawe lub żółtawe obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „Paralen Extra” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przeciwbólowe w bólach różnego pochodzenia (ból głowy, w tym migrena, ból zębów, nerwobóle, ból gardła, bolesne miesiączkowanie, bóle mięśni i stawów).

Leczenie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe w przeziębieniach i stanach grypopodobnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku) oraz młodzież w wieku powyżej 15 lat:

1 do 2 tabletek, w razie konieczności do 4 razy na dobę z zachowaniem co najmniej 4-godzinnego odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami. Największa jednorazowa dawka paracetamolu wynosi 1 g (2 tabletki), maksymalna dawka dobową paracetamolu wynosi 4 g (8 tabletek).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat:

1 tabletka w razie konieczności do 3 razy na dobę z zachowaniem co najmniej 6-godzinnego odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami.

Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

W przypadku niewydolności nerek dawkowanie produktu należy odpowiednio zmodyfikować:
gdy klirens kreatyniny wynosi 50 do 10 ml/min – można stosować dawkę 500 mg co 6 godzin;
gdy klirens kreatyniny wynosi poniżej 10 ml/min – można stosować dawkę 500 mg co 8 godzin.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w:

- stwierdzonej nadwrażliwości na paracetamol, kofeinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkiej niewydolności wątroby i nerek, ostrym zapaleniu wątroby,
- w okresie stosowania leków uszkadzających wątrobę,
- ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na ryzyko przedawkowania należy sprawdzić, czy inne przyjmowane leki nie zawierają paracetamolu. Pacjentów należy poinformować, aby nie przyjmować jednocześnie innych produktów zawierających paracetamol.

Leku Paralen Extra nie stosować bez konsultacji z lekarzem u pacjentów:

- z zaburzeniami czynności nerek,
- z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby,
- regularnie pijących alkohol lub takich, którzy ostatnio zaprzestali regularnego spożywania alkoholu,
- z niskim poziomem glutationu,
- z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej,
- z zespołem Gilberta.

Zaleca się regularne kontrolowanie czynności wątroby w okresie stosowania paracetamolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz pacjentów przyjmujących długotrwałe duże dawki paracetamolu.

Pacjenci z chorobami wątroby są bardziej narażeni na ryzyko przedawkowania.

Szczególne ryzyko uszkodzenia wątroby jest u osób niedożywionych i regularnie pijących alkohol.

W okresie stosowania produktu leczniczego nie należy pić alkoholu.

Badania przeprowadzone po wprowadzeniu paracetamolu wykazały, że hepatotoksyczność może wystąpić zarówno po podaniu pacjentom dawek terapeutycznych zalecanych w punkcie 4.2, jak i po krótkotrwałym leczeniu oraz u pacjentów bez wcześniejszych zaburzeń czynności wątroby.

Zapalenie wątroby może wystąpić również przy znacznie mniejszych dawkach, jeśli alkohol, induktory wątrobowe lub inne czynniki toksyczne dla wątroby zadziałają jednocześnie (patrz punkt 4.5).

Długotrwałe spożywanie alkoholu znacznie zwiększa ryzyko hepatotoksyczności paracetamolu, z największym ryzykiem zarejestrowanym u pacjentów z przewlekłą chorobą alkoholową, którzy podlegają abstynencji przez krótki okres (12 godzin).

Należy zachować ostrożność stosując paracetamol u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną.

W przypadku niewydolności nerek zaleca się wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku (patrz punkt 4.2). W przypadku długotrwałego leczenia nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

Konieczne jest kontrolowanie czasu protrombinowego w trakcie jednoczesnego leczenia doustnymi lekami przeciwzkrzepowymi i przyjmowania dużych dawek paracetamolu (patrz punkt 4.5).

Stosowanie paracetamolu może być przyczyną fałszywych wyników badań laboratoryjnych wykonywanych metodami oksydoredukcyjnymi (np. oznaczanie stężenia glukozy).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę i (lub) inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Ciężkie skórne działania niepożądane:

Zgłaszano zagrażające życiu reakcje skórne, takie jak: zespół Stevensa-Johnsona (SJS – Stevens-Johnson Syndrome) i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (toxic epidermal necrolysis – TEN) związane ze stosowaniem paracetamolu. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować w kierunku wystąpienia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmianami w obrębie błon śluzowych) należy natychmiast przerwać leczenie tym produktem leczniczym i zasięgnąć porady lekarza.

Należy zachować ostrożność stosując kofeinę u pacjentów z zaburzeniami lękowymi (możliwość nasilenia objawów) oraz u pacjentów z arytmiami (ryzyko wystąpienia tachykardii oraz nasilenia skurczów dodatkowych).

W czasie stosowania produktu leczniczego Paralen Extra powinno się unikać spożywania nadmiernej ilości kofeiny (w tym kawy lub herbaty, innych produktów leczniczych zawierających kofeinę, pożywienia i napojów zawierających kofeinę), ponieważ może to spowodować uczucie napięcia i rozdrażnienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne przyjmowanie metoklopramidu lub domperidonu może zwiększać szybkość wchłaniania paracetamolu.

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych opóźniających opróżnianie żołądka, jak np. propantelina, może spowalniać wchłanianie paracetamolu i początek jego działania.

Ryzyko toksycznego działania paracetamolu może być zwiększone u pacjentów przyjmujących inne leki potencjalnie hepatotoksyczne lub leki, które indukują wątrobowe enzymy mikrosomalne, takie jak np. barbiturany, inhibitory monoaminoooksydazy oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, dziurawiec, niektóre leki przeciwpadaczkowe (w tym z glutetymid, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, topiramata), ryfampicyna oraz alkohol.

To samo odnosi się do nadużywania alkoholu.

Jednoczesne stosowanie paracetamolu i izoniazydu może zwiększać ryzyko hepatotoksyczności.

Paracetamol może zwiększać ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne leki z grupy antagonistów witaminy K. Pacjentów stosujących paracetamol oraz antagonistów witaminy K należy monitorować pod kątem prawidłowej krzepliwości krwi oraz powikłań krwotocznych.

Jednoczesne stosowanie flukloksacyliny z paracetamolem może prowadzić do kwasicy metabolicznej, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru glutationu, takimi jak posocznica, niedożywienie lub przewlekły alkoholizm.

Jednoczesne stosowanie żywicy chelatującej z paracetamolem (np. kolestyraminy) może zmniejszyć wchłanianie paracetamolu w jelitach oraz potencjalnie zmniejszać jego skuteczność. Jeśli możliwe, należy zachować 2-godzinny odstęp pomiędzy przyjęciem paracetamolu i żywicy chelatującej.

Jednoczesne podawanie lamotryginy z paracetamolem obniża skuteczność lamotryginy ze względu na podwyższony klirens wątrobowy.

Paracetamol zwiększa stężenie kwasu acetylosalicylowego i chloramfenikolu w osoczu.

Probenecyd i salicylamid wpływają na eliminację i stężenie paracetamolu w osoczu.

Zydowudyna przyjmowana jednocześnie z paracetamolem zwiększa ryzyko hepatotoksyczności i neutropenii, paracetamol może nasilać toksyczne działanie zydowudyny na szpik kostny. Dlatego też jednoczesne stosowanie zydowudyny z paracetamolem wymaga rozważenia stosunku korzyści do ryzyka.

Stosowanie paracetamolu jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

Disulfiram może zmniejszać wydalanie paracetamolu w wyniku hamowania jego metabolizmu.

Kofeina może antagonizować uspokajające działanie innych leków (np. barbituranów, leków przeciwhistaminowych).

Kofeina zmniejsza wydalanie teofiliny.

Kofeina przyjmowana jednocześnie z inhibitorami gyrazy z grupy chinolonów typu kwasu karboksylowego (np. cyprofloksacyna, enoksacyna) mogą zmniejszać eliminację kofeiny oraz jej metabolitu paraksantyny.

Inhibitory CYP1A2 (np. doustne środki antykoncepcyjne, cymetydyna, fluwoksamina, disulfiram, meksyletyna) mogą zmniejszać metabolizm kofeiny w wątrobie.

Jednoczesne stosowanie klozapiny i kofeiny może powodować zwiększone ryzyko toksyczności klozapiny.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie paracetamolu może mieć wpływ na wyniki niektórych badań laboratoryjnych np. oznaczanie poziomu kwasu moczowego za pomocą kwasu fosforowolframowego oraz oznaczanie stężenia glukozy metodą oksydazy glukozowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z uwagi na zawartość kofeiny, produkt leczniczy Paralen Extra nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży. Długotrwałe stosowanie wysokich dawek kofeiny przez kobiety w ciąży, może prowadzić do samoistnego poronienia lub przedwczesnego porodu.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Paralen Extra w okresie karmienia piersią powinno odbywać się pod kontrolą lekarza.

Paracetamol i kofeina są wydzielane do mleka kobiecego, jednak w ilościach niemających znaczenia klinicznego. Nie wykazano obecności paracetamolu i jego metabolitów w moczu niemowląt karmionych piersią. Kofeina obecna w mleku może mieć działanie pobudzające na karmione piersią dziecko.

W przypadku krótkotrwałego stosowania produktu oraz stosowania dawek terapeutycznych, a także jednoczesnego ścisłego monitorowania niemowlęcia zaprzestanie karmienia piersią nie jest konieczne.

Należy zaprzestać karmienia piersią, jeśli stosowanie produktu leczniczego Paralen Extra przedłuży się lub w przypadku stosowania wyższych dawek niż zalecane.

Płodność

Brak danych na temat wpływu stosowania paracetamolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane paracetamolu i kofeiny, wymienione w poniższych tabelach, podzielono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i konwencją dotyczącą częstości MedDRA: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Paracetamol może powodować następujące działania niepożądane:

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Częstość | Działanie niepożądane |
|---|-------------------------------|---|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | bardzo rzadko nieznana | trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, granulocytopenia, pancytopenia agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna (u pacjentów z deficytem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej) |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | nieznana | Nadwrażliwość w postaci wstrząsu anafilaktycznego, obrzęk naczynioruchowy |
| <i>Zaburzenia serca</i> | nieznana | zespół Kounisa |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | bardzo rzadko nieznana | żółtaczkę i inne objawy uszkodzenia wątroby cytolityczne zapalenie wątroby, które może prowadzić do ostrej niewydolności wątroby |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | nieznana | skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4) |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | bardzo rzadko nieznana | rumień, pokrzywka, wysypka zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN – Toxic Epiderma Necrolysis) , zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS - Stevens - Johnson Syndrome), ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. AGEP - generalised exanthematous pustulosis) (patrz punkt 4.4) wykwity polekowe |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> | bardzo rzadko | kolka nerkowa, martwica brodawek nerkowych, ostra niewydolność nerek |

Kofeina może powodować następujące działania niepożądane:

| Układy i narządy | Częstość | Działanie niepożądane |
|-----------------------------------|----------|--|
| <i>Zaburzenia psychiczne</i> | nieznana | lęk, niepokój, bezsenność spowodowana pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego |
| <i>Zaburzenia serca</i> | nieznana | przyspieszenie tętna |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | nieznana | nudności spowodowane podrażnieniem przewodu pokarmowego |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania paracetamolu

Przedawkowanie nawet po zażyciu stosunkowo niskiej dawki paracetamolu (8 do 15 g w zależności od masy ciała pacjenta) może spowodować poważne uszkodzenie wątroby i, czasami, ostrą martwicę cewek nerkowych. Bładość, nudności, wymioty, brak apetytu i bóle brzucha są najczęstszymi objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin. Objawy uszkodzenia wątroby mogą pojawić się w ciągu 12-24 godzin po podaniu paracetamolu. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy.

Przedawkowanie paracetamolu może wywołać cytolityczne zapalenie wątroby, które może prowadzić do niewydolności wątroby, krwawień z przewodu pokarmowego, kwasicy metabolicznej, encefalopatii, śpiączki i zgonu. Donoszono o ostrej niewydolności nerek z ostrą martwicą cewek nerkowych nawet jeśli nie doszło do ciężkiego uszkodzenia wątroby. Odnotowano przypadki arytmii serca. Może ono również prowadzić do zawału mięśnia sercowego, zapalenia trzustki oraz pancytopenii.

Nadmierne ilości toksycznych metabolitów (zwykle odpowiednio detoksykowanych przez glutation po przyjęciu normalnych dawek paracetamolu) są nieodwracalnie związane z tkanką wątroby.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, dehydrogenazy mleczanowej i stężenia bilirubiny wraz ze spadkiem stężenia protrombiny może pojawić się w okresie 12 do 48 godzin po ostrym przedawkowaniu.

Wydłużenie czasu protrombinowego jest jednym ze wskaźników zaburzeń czynności wątroby, dlatego zaleca się monitorowanie. Osoby starsze, małe dzieci, pacjencie z zaburzeniami czynności wątroby, nadużywający alkoholu lub przewlekłe niedożywieni, a także pacjenci leczonych induktorami enzymów (karbamazepina, fenytoina, barbiturany, ryfampicyna) są bardziej narażeni na uszkodzenie wątroby, zatrucia oraz zgon.

Postępowanie w przypadku przedawkowania paracetamolu

W przypadku przedawkowania paracetamolu istotne jest natychmiastowe wdrożenie leczenia. Pomimo braku wyraźnych, wczesnych objawów zatrucia, pacjenta należy pilnie skierować do szpitala w celu rozpoczęcia leczenia. Należy kontrolować stężenie paracetamolu w osoczu. Oznaczenia stężenia paracetamolu w osoczu powinno się dokonać co najmniej 4 godziny lub później od zatrucia (wcześniejsze badanie stężenia paracetamolu w osoczu może być niewiarygodne). Pacjentowi, który przyjął dawkę około 7,5 g lub wyższą w ciągu ostatnich 4 godzin zaleca się przeprowadzenie płukania żołądka. Jeśli podejrzewa się zatrucie paracetamolem, należy włączyć doustne leczenie metioniną (2,5 g) lub dożylnie N-acetylocysteiną. Podanie N-acetylocysteiny jest najbardziej skuteczne w ciągu pierwszych 10 godzin od zatrucia, ale korzystny efekt obserwowano również po podaniu jej 48 godzinach od

zatrucia. Pacjentom dorosłym oraz dzieciom acetylocysteinę zwykle podawaje się dożylnie w 5% roztworze glukozy, dawka początkowa powinna wynosić 150 mg/kg masy ciała w ciągu 15 minut. Następnie należy podać N-acetylocysteinę w dawce 50 mg/kg mc. w postaci wlewu dożylnego w 5% roztworze glukozy trwającego 4 godziny, a potem, 100 mg/kg mc. w ciągu godziny (16-20 godzina od rozpoczęcia leczenia przedawkowania).. Acetylocysteinę można podawać również doustnie w ciągu 10 godzin po spożyciu toksycznej dawki paracetamolu w dawce 70-140 mg/kg masy ciała 3 razy dziennie. Muszą być dostępne leczenie i postępowanie zapewniające podtrzymanie podstawowych funkcji życiowych. W przypadku bardzo ciężkiego zatrucia właściwe jest zastosowanie hemodializy lub hemoperfuzji.

Objawy przedawkowania kofeiny

Objawy toksyczności mogą wystąpić przy dawkach kofeiny 1 g lub wyższych (15 mg / kg, jeśli masa ciała jest niższa niż 70 kg), jeśli dawka jest stosowana w krótkim okresie.

Wczesnymi objawami ostrego zatrucia kofeiną jest drżenie i niepokój. Później mogą wystąpić nudności, wymioty, tachykardia oraz splątanie. W przypadku ciężkiego zatrucia mogą wystąpić: majaczenie, napady padaczkowe, tachykardia lub arytmia, hipokaliemia i hiperglikemia.

Objawy przedawkowania paracetamolu w połączeniu z kofeiną

W przypadku przedawkowania paracetamolu w połączeniu z kofeiną może wystąpić ból głowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy, paracetamol w połączeniach z innymi lekami (z wyłączeniem psycholeptyków)
kod ATC: N 02 BE 51

Paracetamol działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Paracetamol hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym poprzez hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego. W wyniku tego dochodzi do zmniejszenia wrażliwości na działanie takich mediatorów, jak kininy i serotonina, co zaznacza się podwyższeniem progu bólowego.

Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu odpowiedzialne jest za działanie przeciwgorączkowe paracetamolu. Paracetamol nie wpływa na agregację płytek krwi.

Kofeina nasila działanie przeciwbólowe paracetamolu poprzez pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Paracetamol po podaniu doustnym jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Szybkość wchłaniania zmniejsza się w przypadku przyjmowania paracetamolu z posiłkiem. Po podaniu doustnym paracetamol osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 30-90 minutach, w zależności od postaci farmaceutycznej.

Dystrybucja: Paracetamol ulega równomiernej dystrybucji do tkanek. Objętość dystrybucji paracetamolu wynosi 0,95 l/kg. U dzieci i noworodków objętość dystrybucji jest zbliżona do opisywanej u dorosłych. W dawkach terapeutycznych paracetamol wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu.

Metabolizm i eliminacja: Okres półtrwania paracetamolu w osoczu podawanego w dawkach terapeutycznych wynosi 1-2,5 godziny. Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie. W około 3% wydalany jest w postaci

niezmienionej przez nerki. Wiele jego metabolitów zidentyfikowano u ludzi. Dwa główne metabolity – pochodne glukuronidowe i siarczanowe są wydalane z moczem. Powstający w niewielkiej ilości (około 5%) hepatotoksyczny metabolit pośredni N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPQI) szybko sprzęgany jest ze zredukowanym glutationem i wydalany z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. Mechanizm ten łatwo ulega wysyceniu. W przypadku przyjęcia dużych dawek paracetamolu zasoby wątrobowego glutationu mogą się wyczerpać, powodując znaczne nagromadzenie toksycznego metabolitu w wątrobie, co może doprowadzić do uszkodzenia hepatocytów, ich martwicy i ostrej niewydolności wątroby. Po przedawkowaniu mechanizm ten może odpowiadać za martwicę hepatocytów. Całkowity klirens paracetamolu po podaniu pojedynczej dawki (1 000 mg iv.) wynosi około 5 ml/min/kg mc.

U zdrowych ochotników około 85-95% dawki jest wydalane z moczem w ciągu 24 godzin, głównie w postaci metabolitów. Mniej niż 4% podanego paracetamolu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Okres półtrwania paracetamolu jest porównywalny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek w ciągu pierwszych 2-8 godzin po podaniu. W okresie od 8 do 24 godzin, wydalanie paracetamolu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek dochodzi do kumulacji metabolitów paracetamolu.

Zaleca się wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami paracetamolu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Hemodializa może powodować zmniejszenie stężenia paracetamolu w osoczu. W tych przypadkach należy rozważyć zastosowanie dodatkowych dawek paracetamolu dla utrzymania terapeutycznego stężenia we krwi.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Okres półtrwania paracetamolu u pacjentów z wyrównaną niewydolnością wątroby jest podobny do oznaczanego u pacjentów zdrowych. W ciężkiej niewydolności wątroby okres półtrwania paracetamolu może wydłużyć się nawet o 75%. Kliniczne znaczenie wydłużenia okresu półtrwania paracetamolu u pacjentów z chorobami wątroby nie jest znane, ze względu na brak spodziewanej wówczas kumulacji, czy hepatotoksyczności. W wyżej wymienionych przypadkach nie obserwowano również zaburzenia sprzęgania z glutationem. Podawanie 4 g paracetamolu na dobę przez 13 dni 20 pacjentom z przewlekłą, wyrównaną niewydolnością wątroby nie spowodowało pogorszenia czynności wątroby. W przypadkach chorób wątroby bez cech niewydolności brak dowodów na to, że paracetamol wywiera szkodliwy wpływ na wątrobę, gdy przestrzegane jest dawkowanie.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Istnieją doniesienia wskazujące na wydłużenie okresu półtrwania i zmniejszenie klirensu nerkowego paracetamolu u pacjentów w podeszłym wieku.

Farmakokinetyka u dzieci

Układ enzymatyczny wątroby u dzieci wykazuje mniejszą zdolność sprzęgania paracetamolu z kwasem glukuronowym, a metabolizm zachodzi głównie na drodze tworzenia pochodnych siarczanowych.

Kofeina – jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym, maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny po podaniu, okres półtrwania kofeiny wynosi ok. 3,5 godziny. 65-80% podanej kofeiny jest wydalane z moczem w postaci kwasu 1-metylomoczowego i 1-metyloksantyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych przedklinicznych mających znaczenie dla lekarza, innych niż podane w pozostałych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń: skrobia żelowana kukurydziana, powidon 30, kroskarmeloza sodowa, kwas stearynowy, celuloza mikrokrystaliczna. *Skład otoczki:* hypromeloza, makrogol 6000, tytanu dwutlenek (E 171), symetykon (emulsja SE 4), talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 12 lub 24 tabletki powlekane.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 14295

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.12.2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.01.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**