

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Megapar, 500 mg, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka musująca zawiera 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera około 418,5 mg sodu oraz 100 mg sorbitolu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca

Biała lub prawie biała, okrągła, płaska, o skośnych brzegach, gładka po obu stronach.

Średnica tabletki wynosi 25,4 mm ± 0,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból różnego pochodzenia o umiarkowanym nasileniu, na przykład:

ból głowy, w tym migrena i ból napięciowy, ból zębów, nerwoból, ból kręgosłupa, ból reumatyczny i mięśniowy, ból menstruacyjny, ból gardła.

Gorączka i ból związane z przeziębieniem lub grypą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek jest przeznaczony wyłącznie do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

Dawkę ustala się według masy ciała i wieku. Dawka pojedyncza wynosi od 10 do 15 mg/kg masy ciała (mc.). Maksymalna dawka dobową nie może przekroczyć 60 mg/kg mc.

Dzieci i młodzież:

- Dzieci w wieku poniżej 12 lat: nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- Młodzież w wieku od 12 do 15 lat o masie ciała od 41 do 50 kg: w razie konieczności 1 tabletka, dawkę można powtarzać co 6 godzin, nie częściej niż co 4 godziny (patrz dalej: „Częstość podawania”). Nie wolno przekraczać dawki czterech tabletek na dobę.
- Młodzież w wieku od 16 do 18 lat o masie ciała powyżej 50 kg: dawkowanie takie samo jak u dorosłych.

Dorośli:

w razie konieczności 1 do 2 tabletek musujących po 500 mg, dawkę można powtarzać co 4-6 godzin (patrz dalej: „Częstość podawania”), do 3 razy na dobę, w sumie nie więcej niż 3 g paracetamolu. Jednak w przypadku nasilonego bólu dawkę dobową można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 4 g paracetamolu (tj. 8 tabletek).

Sposób podawania

Megapar jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki należy rozpuścić w pełnej szklance wody, pozwolić na całkowite rozpuszczenie, po czym wypić przygotowany roztwór.

Częstość podawania:

Odstęp między kolejnymi dawkami zależy od rodzaju objawów i wielkości maksymalnej dawki dobowej. Systematyczne stosowanie zapobiega bólowi lub wahaniom temperatury. W razie nawrotu objawów (gorączka i/lub ból) dawkowanie można powtórzyć. Leku nie powinno się jednak stosować częściej niż co 6 godzin, a w żadnym wypadku nie częściej niż co 4 godziny. U młodzieży lek należy podawać w regularnych odstępach, również w nocy; najlepiej co 6 godzin, poza tym nie częściej niż co 4 godziny. Jeśli ból utrzymuje się dłużej niż 5 dni lub gorączka występuje przez czas dłuższy niż 3 dni, ulega nasileniu lub pojawiają się inne objawy, należy przerwać leczenie i zasięgnąć porady lekarza. Bez konsultacji z lekarzem leku nie należy stosować regularnie dłużej niż przez 3 dni.

Niewydolność nerek:

W przypadku niewydolności nerek dawkę należy zmniejszyć:

Współczynnik przesączania kłębuszkowego	Dawka
10 – 50 ml/min	500 mg co 6 godzin
< 10 ml/min	500 mg co 8 godzin

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta należy zmniejszyć dawkę leku lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami.

Skuteczna dawka dobową nie powinna przekraczać 60 mg/kg na dobę (maksymalna dawka dobową wynosi 2 g) w poniżej wymienionych okolicznościach:

- jeśli masa ciała u dorosłych jest mniejsza niż 50 kg,
- występowanie łagodnej do umiarkowanej niewydolności wątroby, zespołu Gilberta (rodzinna żółtaczka niehemolityczna),
- odwodnienie,
- długotrwałe niedożywienie,
- przewlekły alkoholizm.

Stosowanie paracetamolu z jedzeniem i piciem nie wpływa na skuteczność produktu leczniczego. Szybkość wchłaniania zmniejsza się w przypadku przyjmowania paracetamolu wraz z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Choroba alkoholowa.

Ciężka niewydolność wątroby lub nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się długotrwałego lub częstego stosowania leku. Pacjentów należy poinformować, aby nie przyjmowali leku jednocześnie z innymi produktami zawierającymi w składzie paracetamol. Przyjęcie jednorazowo wielokrotnej dawki dobowej paracetamolu może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby (w takich przypadkach nie występuje utrata przytomności), co może zakończyć się przeszczepieniem wątroby lub zgonem. Należy jednak natychmiast zasięgnąć porady medycznej. Długotrwałe stosowanie może mieć szkodliwy wpływ, chyba że odbywa się pod nadzorem lekarskim. U młodzieży leczonej paracetamolem w dawce 60 mg/kg na dobę, nie należy jednocześnie stosować innych leków przeciwgorączkowych, chyba że paracetamol okaże się nieskuteczny.

U pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek, łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (w tym zespół Gilberta), ciężką niewydolnością wątroby (child-pugh>9), ostrym zapaleniem wątroby, u pacjentów jednocześnie leczonych innymi produktami leczniczymi, które mają wpływ na czynność wątroby, u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, niedokrwistością hemolityczną, z niedoborem reduktazy methemoglobinowej, regularnie pijących alkohol, odwodnieniem lub w przypadku długotrwałego niedożywienia, anoreksją, z niskim wskaźnikiem masy ciała (BMI) należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Megapar (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów w stanach obniżonego poziomu glutationu (takich jak posocznica). Stosowanie paracetamolu może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Niebezpieczeństwo przedawkowania jest większe u pacjentów z poalkoholową niewydolnością wątroby przebiegającą bez marskości. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z przewlekłym alkoholizmem. W takich przypadkach nie powinno się stosować dawki większej niż 2 g na dobę. Nie powinno się spożywać alkoholu podczas stosowania leku Megapar. U pacjentów astmatycznych, wrażliwych na kwas acetylosalicylowy należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu, gdyż u mniej niż 5% badanych pacjentów zgłoszono niewielki skurcz oskrzeli po podaniu paracetamolu (reakcja krzyżowa).

W razie wystąpienia wysokiej temperatury lub objawów wtórnego zakażenia, lub w przypadku utrzymywania się objawów, należy zgłosić się do lekarza.

W razie przedawkowania należy bezzwłocznie zasięgnąć porady medycznej, nawet jeśli samopoczucie pacjenta jest dobre, ze względu na ryzyko wystąpienia nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

Produkt zawiera 131 mg sorbitolu w każdej tabletkie musującej. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Ten produkt leczniczy zawiera ok. 418,5 mg sodu w 1 tabletkie, co odpowiada 20,92% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dawka dobowego tego produktu leczniczego pokrywa 167,4 % zalecanej przez WHO dziennej całkowitej normy spożycia sodu.

Produkt leczniczy Megapar jest produktem o dużej zawartości sodu. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z małą zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki hepatotoksyczne mogą zwiększać możliwość kumulacji i przedawkowania paracetamolu. Działanie hepatotoksyczne paracetamolu może być zwiększane przez leki indukujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak barbiturany,

Równoczesne stosowanie paracetamolu i leków zwiększających metabolizm wątrobowy, tj. niektóre leki nasenne lub przeciwpadaczkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz ryfampicyna może prowadzić do uszkodzenia wątroby nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu.

Probenecyd powoduje niemal dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu przez hamowanie jego połączeń z kwasem glukoronowym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu w przypadku stosowania jednoczesnego leczenia probenecydem.

Łączne podawanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

- Salicylamid może wydłużać czas połowicznej eliminacji paracetamolu.
- Metoklopramid i domperidon przyspieszają szybkość wchłaniania paracetamolu.
- Kolestyramina zmniejsza szybkość wchłaniania paracetamolu.
- Jednoczesne stosowanie paracetamolu (4 g na dobę przez co najmniej 4 dni) z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może prowadzić do nieznacznego zachwiania wartości INR. W takim przypadku, należy szczególnie kontrolować wartości INR podczas leczenia skojarzonego i po jego zakończeniu. Przeciwzakrzepowe działanie warfaryny i kumaryn może być nasilone w wyniku długotrwałego regularnego stosowania paracetamolu ze zwiększonym ryzykiem występowania krwawień; przyjmowanie sporadycznych dawek nie ma znaczącego wpływu.
- Izoniazyd zmniejsza klirens paracetamolu, co w następstwie może prowadzić do nasilenia jego działania i/lub toksyczności, przez hamowanie jego metabolizmu wątrobowego.
- Lamotrygina: zmniejszenie dostępności biologicznej lamotryginy, z możliwym zmniejszeniem jej działania, ze względu na możliwą indukcję metabolizmu wątrobowego.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Wpływ na badania laboratoryjne: Stosowanie paracetamolu może być przyczyną niemiernodajnych wyników w testach określających stężenie kwasu moczowego (metoda z kwasem fosfowolframowym) oraz stężenia cukru we krwi (metoda oksydaza-peroksydaza).

4.6 Ciąża i karmienie piersią

Tak jak inne leki paracetamol powinien być stosowany w okresie ciąży i karmienia piersią w razie zdecydowanej konieczności.

Ciąża:

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że paracetamol nie powoduje anomalii rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów i noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować podczas ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną zlecaną dawkę przez możliwie jak najkrótszy czas i jak najrzadziej.

Karmienie piersią:

Po podaniu doustnym, paracetamol przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Dotychczas nie doniesiono o występowaniu działań niepożądanych związanych z karmieniem piersią. Produkt Megapar może być stosowany w dawkach terapeutycznych podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paracetamol nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych opisano według konwencji MedDRA.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość	Układy i narządy	Objawy
Rzadko ≥1/10 000 do< 1/1000	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia związane z płytkami krwi, zaburzenia związane z komórkami macierzystymi
	Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne (wykluczając obrzęk naczynioruchowy)
	Zaburzenia psychiczne	Depresja (nieokreślona), splątanie, halucynacje
	Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie (nieokreślone), ból głowy (nieokreślony)
	Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia
	Zaburzenia serca	Obrzęk
	Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok (nieokreślony), ból brzucha (nieokreślony), biegunka (nieokreślona), nudności, wymioty
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby, niewydolność wątroby, martwica wątroby, żółtaczką
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, pocenie się, plamica, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zawroty głowy (wykluczając zawroty pochodzenia błędnikowego), złe samopoczucie, gorączka, uspokojenie polekowe, interakcje z lekami (nieokreślone)
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Przedawkowanie i zatrucie
Bardzo rzadko (< 10 000)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hepatotoksyczność
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ropomocz jałowy (zmętnienie moczu) i działania niepożądane pochodzenia nerkowego
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja nadwrażliwości (wymagająca przerwania leczenia)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Zgłoszono również przypadki występowania, rumienia wielopostaciowego, obrzęku krtani, wstrząsu anafilaktycznego, niedokrwistości, zaburzeń czynności wątroby i zapalenia wątroby, zaburzeń czynności nerek (ciężka niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, krwimocz, bezmocz), działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego oraz zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego.

Zgłaszano przypadki występowania skurczu oskrzeli w trakcie przyjmowania paracetamolu, ale jego wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u astmatyków wrażliwych na kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ.

Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielania się naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa).

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Istnieje ryzyko zatrucia, w szczególności u osób w podeszłym wieku, młodzieży, u pacjentów z chorobami wątroby, przewlekłym alkoholizmem oraz z chronicznym niedożywieniem. Przedawkowanie może prowadzić do zgonu.

Uszkodzenie wątroby jest możliwe u osób dorosłych, które przyjęły paracetamol w dawce 10 g lub więcej. Już przyjęcie 5 g paracetamolu może prowadzić do uszkodzenia wątroby u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka (patrz poniżej).

Czynniki ryzyka

Jeśli pacjent przyjmuje długotrwale karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, pirymidon, ryfampicynę, ziele dziurawca lub inne leki indukujące enzymy wątrobowe,

lub regularnie nadużywa alkoholu,

lub zachodzi u niego możliwość niedoboru glutationu np. pacjenci z zaburzeniami łaknienia, mukowiscydozą, zakażeni wirusem HIV, głodzeni lub wyniszczeni.

Objawy przedawkowania w ciągu pierwszych 24 godzin to: bledność, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha.

Uszkodzenie wątroby może ujawnić się w ciągu 12-48 godzin po spożyciu. Mogą wystąpić nieprawidłowości w metabolizmie glukozy i kwasica metaboliczna.

W ciężkim zatruciu niewydolność wątrobowa może prowadzić do encefalopatii, krwotoku, hipoglikemii, obrzęku mózgu i śmierci. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików, objawiająca się bólem w okolicy lędźwiowej; krwimocz i białkomocz mogą się rozwinąć nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

Jednocześnie w okresie od 12 do 48 godzin od momentu zażycia toksycznej dawki paracetamolu obserwuje się zwiększenie aktywności aminotransaminaz wątrobowych (AspAT, AlAT), dehydrogenazy mleczanowej, bilirubiny oraz zwiększenie stężenia protrombiny.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania paracetamolu konieczne jest podjęcie natychmiastowego leczenia. Pomimo braku wczesnych objawów, pacjenta należy natychmiast skierować do szpitala. Objawy zatrucia mogą ograniczać się do nudności i wymiotów i mogą nie odzwierciedlać stopnia przedawkowania lub ryzyka uszkodzenia narządów.

Postępowanie przy zatruciu powinno być prowadzone zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego, jeśli od przedawkowania nie upłynęło więcej niż godzina. Należy oznaczyć stężenie paracetamolu w osoczu po 4 godzinach od jego spożycia (wcześniejsze pomiary są niewiarygodne). Leczenie N-acetylocysteiną można zastosować do 24 godzin po spożyciu paracetamolu, jednakże jest ono najbardziej skuteczne do 8 godzin po spożyciu. Po upływie tego czasu skuteczność antidotum spada gwałtownie. W razie konieczności pacjent powinien otrzymać N-acetylocysteinę dożylnie, zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Jeśli nie występują wymioty, można zastosować doustnie metioninę, jako dobry zamiennik w razie dużej odległości do szpitala.

Można oczekiwać, iż stosowanie wysokich dawek wodorowęglanu sodu wywoła objawy żołądkowo-jelitowe, w tym odbijanie i nudności. Ponadto duże dawki wodorowęglanu sodu mogą powodować hiponatremię, pacjent powinien być monitorowany pod kątem gospodarki elektrolitowej, w razie konieczności należy podjąć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; anilidy,
kod ATC: N02B E01

Paracetamol działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo w wyniku hamowania biosyntezy prostaglandyn.

Paracetamol źle się wchłania w żołądku, ale dobrze w jelicie cienkim w związku z większą powierzchnią i pojemnością wchłaniania.

Wodorowęglan sodu jest substancją pomocniczą przyspieszającą opróżnianie żołądka i rozpuszczanie się paracetamolu, a w wyniku tego przyspieszającą wchłanianie paracetamolu i działanie przeciwbólowe. Wodorowęglan sodu wpływa na stopień opróżniania żołądka zależnie od stężenia osiągając maksymalne działanie w stężeniach bliskich izotonicznemu.

Ze względu na szybsze wchłanianie, działanie paracetamolu w tabletkach musujących może wystąpić szybciej w porównaniu ze zwykłymi tabletkami zawierającymi paracetamol.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po przyjęciu doustnym paracetamol wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie leku w osoczu jest osiągane po upływie 30 do 60 minut po podaniu. Szybkość wchłaniania zmniejsza się w przypadku przyjmowania paracetamolu wraz z posiłkiem.

Dystrybucja

Paracetamol ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek ustroju. Stężenie leku we krwi, ślinie i w osoczu jest porównywalne. Wiązania z białkami są słabe.

Metabolizm

Paracetamol jest głównie metabolizowany w wątrobie. Dwie główne drogi metaboliczne polegają na sprzęganiu paracetamolu z kwasem glukuronowym i siarkowym. Druga droga metaboliczna szybko ulega wysyceniu po podaniu dawek wyższych niż terapeutyczna. Mniejsze znaczenie ma droga metaboliczna, w której katalizatorem jest cytochrom P-450, a prowadzi ona do powstania pośredniego metabolitu (jakim jest N-acetyl-p-benzochinoimina). Ten toksyczny metabolit ulega w normalnych warunkach szybkiej przemianie pod wpływem zredukowanego glutationu i jest wydalany z moczem po sprzęgnięciu z cysteiną i kwasem merkaptopurynowym. W razie silnego zatrucia dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia toksycznych metabolitów.

Wydalanie

Paracetamol jest wydalany głównie z moczem. 90% podanej dawki ulega wydalananiu przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (60-80%) lub siarkowym (20- 30%). Powstający w niewielkiej ilości (ok. 5%) potencjalnie hepatotoksyczny metabolit pośredni N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPQI) jest całkowicie sprzęgany z glutationem i wydalany w połączeniu z cysteiną lub kwasem merkapturowym. W razie zastosowania dużych dawek paracetamolu może nastąpić wyczerpanie zapasów wątrobowego glutationu, co powoduje nagromadzenie toksycznego metabolitu w wątrobie. Może to prowadzić do uszkodzenia hepatocytów, ich martwicy oraz ostrej niewydolności wątroby.

Mniej niż 5% leku ulega wydalananiu w postaci niezmienionej.

Okres półtrwania paracetamolu wynosi około od 1 do 4 godziny.

Pacjenci w podeszłym wieku: Parametry farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku są nie zmienione.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Okres półtrwania paracetamolu u osób z wyrównaną niewydolnością wątroby jest podobny do oznaczanego u osób zdrowych. W ciężkiej niewydolności wątroby okres półtrwania paracetamolu może się wydłużyć. Kliniczne znaczenie wydłużenia okresu półtrwania paracetamolu u pacjentów z chorobami wątroby nie jest znane. Nie obserwowano wówczas kumulacji, hepatotoksyczności ani zaburzeń sprzęgania z glutationem. Podawanie 4 g paracetamolu na dobę przez 13 dni pacjentom z przewlekłą wyrównaną niewydolnością wątroby nie spowodowało pogorszenia czynności wątroby.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Ponad 90% dawki terapeutycznej paracetamolu jest zwykle wydalone z moczem w postaci metabolitów w ciągu 24 godzin. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zdolność wydalenia polarnych metabolitów jest ograniczona, co może prowadzić do ich kumulacji.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zaleca się wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami paracetamolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach dotyczących ostrej, podprzewlekłej i przewlekłej toksyczności związanej ze stosowaniem paracetamolu u szczurów i myszy obserwowano uszkodzenia przewodu pokarmowego, zmiany w wynikach badań krwi oraz uszkodzenie i martwicę mięszu wątroby i nerek. Zmiany te są wynikiem mechanizmu działania i metabolizmu paracetamolu. Metabolity, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za działanie toksyczne i związane z nim zmiany organiczne obserwowano również u ludzi. Ponadto, po długoterminowym (tj. przez rok) stosowaniu maksymalnych dawek terapeutycznych doniesiono o bardzo rzadkich przypadkach występowania odwracalnego przewlekłego agresywnego zapalenia wątroby. Po podaniu dawek podtoksycznych, objawy zatrucia mogą wystąpić po 3 tygodniach zażywania leku. Dlatego nie powinno się stosować paracetamolu przez długi czas ani w dużych dawkach.

Obszerne badania nie dowiodły genotoksycznego działania paracetamolu po zażyciu terapeutycznych, tj. nietoksycznych dawek.

W długoterminowych badaniach przeprowadzonych u szczurów i myszy nie stwierdzono działania onkogenego po zastosowaniu niehepatotoksycznych dawek paracetamolu.

Paracetamol przenika przez barierę łożyskową. Doświadczenie kliniczne i dotychczas przeprowadzone badania na zwierzętach nie wykazują żadnego potencjału teratogenego.

Konwencjonalne badania zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu wodorowęglan
Sorbitol
Sodu węglan bezwodny
Powidon K 25
Symetykon
Sacharyna sodowa
Aromat cytrynowy *Powdarome Lemon Premium o składzie:*
 preparaty aromatyczne
 substancje aromatyczne
 naturalne substancje aromatyczne
 maltodekstryna kukurydziana
 guma arabska
 alfa-tokoferol
 woda
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Tuba propylenowa: Nie stosować produktu po upływie 30 dni od daty pierwszego otwarcia tuby.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Przechowywać tubę polipropylenową szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba z PP z korkiem z LDPE zawierającym środek pochłaniający wilgoć z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 4, 5, 8, 10, 16, 20, 24, 30, 32, 60 i 100 tabletek musujących.

Blistry miękkie Aluminium/LDPE, w pudełku tekturowym.

Blistry miękkie wykonane są z dwóch warstw folii aluminiowej laminowanej folią LDPE.

Blistry miękkie: Papier/PE/Aluminium/PE/Surlyn.

Wielkość opakowania: 2, 4, 5, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 60 i 100 tabletek musujących.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24597

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 marca 2018

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

03.05.2022