

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paracetamol Aristo, 500 mg, tabletki musujące

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę musującą zawiera 500 mg paracetamolu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkę musującą zawiera 135 mg sorbitolu (E 420), sodu benzoesan (E 211), śladowe ilości glukozy i sacharozy (z maltodekstryny i aromatu cytrynowego) oraz 169 mg sodu (z bezwodnego sodu węglanu, sodu wodorowęglanu, sacharyny sodowej, sodu dokuzynianu i sodu benzoesanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę musującą.

Tabletki musujące w kolorze białym lub prawie białym, okrągłe, o średnicy 20 mm i grubości 4,7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ten produkt leczniczy jest wskazany w krótkotrwałym, objawowym leczeniu bólu o nasileniu lekkim do umiarkowanego i (lub) gorączki u osób dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 13 lat i o masie ciała powyżej 33 kg.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi:

##### *Dorośli i młodzież powyżej 15 lat (i masie ciała >55 kg)*

1 do 2 tabletek, jeden do trzech razy na dobę (maksymalnie 6 tabletek w ciągu doby), rozpuścić w dużej szklance wody.

Odstęp między dawkami produktu leczniczego powinien wynosić przynajmniej 4 godziny.

Maksymalna dawka dobową: 3 g na dobę.

##### *Dzieci i młodzież*

Od 13 do 15 lat (o masie ciała 33 kg-55 kg): 1 tabletkę, jeden do czterech razy na dobę, rozpuścić w dużej szklance wody.

Odstęp między dawkami produktu leczniczego powinien wynosić co najmniej 4 godziny.

Maksymalna dawka dobową: 2 g na dobę.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawki nie jest zwykle wymagana.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę:

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 niewydolnością wątroby lub zespołem Gilberta dawka paracetamolu nie może być większa niż 2 g w ciągu 24 godzin, a minimalny odstęp między dawkami musi wynosić 8 godzin (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). U osób z przewlekłym alkoholizmem nie należy przekraczać dawki 2 g paracetamolu na dobę.

#### Czas trwania leczenia

Jeśli ból utrzymuje się powyżej 5 dni, a gorączka występuje dłużej niż 3 dni albo kiedy ból lub gorączka nasilają się, lub pojawiają się inne objawy, należy ocenić stan kliniczny pacjenta. W leczeniu bólu gardła produktu leczniczego nie należy podawać dłużej niż 2 dni z rzędu bez oceny sytuacji klinicznej.

#### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletki musujące należy rozpuścić w wystarczającej ilości wody. Jeśli jednocześnie podawane są dwie tabletki, zaleca się użycie większej ilości wody (minimum: 150 ml).

Podawanie po posiłkach może opóźnić rozpoczęcie działania produktu leczniczego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu w następujących przypadkach:

- niewydolność wątroby;
- ciężka niewydolność nerek;
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (który może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej);
- przewlekły alkoholizm, nadmierne spożywanie napojów alkoholowych (3 lub więcej napojów alkoholowych na dobę);
- jadłowstręt, bulimia, kacheksja lub przewlekłe niedożywienie (niskie rezerwy glutationu w wątrobie);
- odwodnienie, hipowolemia;
- jednoczesne stosowanie substancji indukujących enzymy wątrobowe (leki przeciwdrgawkowe, itp., patrz punkt 4.5);
- zespół Gilberta (znany również jako choroba Meulengracha);
- pacjenci ze zdiagnozowaną niewydolnością serca, układu oddechowego, wątroby lub nerek, lub niedokrwistością. W takich przypadkach podawanie produktu leczniczego powinno odbywać się pod nadzorem i tylko przez krótki czas;
- należy zachować ostrożność u pacjentów z astmą i nadwrażliwością na aspirynę (kwas acetylosalicylowy) ze względu na zgłaszaną reakcję niewielkiego skurczu oskrzeli podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu z aspiryną (reakcja krzyżowa), chociaż zgłoszenia te dotyczyły tylko niewielkiej liczby pacjentów, mogą one w niektórych przypadkach powodować ciężkie reakcje, zwłaszcza przy podawaniu dużych dawek produktu leczniczego;
- w dawkach terapeutycznych paracetamol jest lekiem stosunkowo nietoksycznym. Jednak możliwe jest wystąpienie reakcji skórnych o charakterze alergicznym, a nawet anafilaktycznym.
- 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, posocznica, 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.

Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwbólowych lub niewłaściwe stosowanie ich w dużych dawkach może powodować bóle głowy, których nie należy leczyć zwiększonymi dawkami produktu leczniczego.

Całkowita dobową dawką paracetamolu nie powinna przekraczać 3 g (patrz punkt 4.9). Aby uniknąć ryzyka przedawkowania produktu leczniczego, należy przestrzec pacjenta przed jednoczesnym przyjmowaniem innych produktów leczniczych zawierających paracetamol, takich jak produkty lecznicze stosowane na przeziębienie i (lub) grypę.

Podawanie większych niż zalecane dawek paracetamolu wiąże się z ryzykiem bardzo ciężkiego uszkodzenia wątroby. Pierwsze objawy kliniczne uszkodzenia wątroby obserwuje się na ogół po upływie 1 do 2 dni po przedawkowaniu paracetamolu. Najbardziej nasilone objawy uszkodzenia wątroby występują zwykle po 3 do 4 dni. Należy możliwie szybko rozpocząć podanie odtrutki. W przypadku nieumyślnego przedawkowania paracetamolu należy natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej (patrz punkt 4.9).

Produkt leczniczy zawiera 169 mg sodu na jedną tabletkę musującą, co odpowiada 8,5% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki 2 g sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera sorbitol (E 420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera śladowe ilości glukozy i sacharozy (pochodzące z rozkładu maltodekstryny i aromatu cytrynowego).

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie paracetamolu może mieć wpływ na wyniki badania stężenia kwasu moczowego we krwi przeprowadzonego metodą kwasu fosfowolframowego oraz badania stężenia glukozy we krwi przy użyciu metody oksydaza-peroksydaza.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Paracetamol jest aktywnie metabolizowany w wątrobie, dlatego wchodzi w interakcje z innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi z użyciem tych samych szlaków lub produktami leczniczymi zdolnymi stymulować, hamować lub indukować te szlaki. Niektóre z jego metabolitów są hepatotoksyczne, więc podawanie paracetamolu jednocześnie z silnymi induktorami enzymów (ryfampicyna, barbiturany, karbamazepina, izoniazyd, niektóre leki przeciwdrgawkowe, etanol, itp.) może prowadzić do reakcji hepatotoksyczności, szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek paracetamolu.

#### **Interakcje z paracetamolem**

##### Fenytoina, fenobarbital, metylofenobarbital, prymidon:

Jednoczesne stosowanie tych leków przeciwdrgawkowych może prowadzić do zmniejszenia skuteczności paracetamolu i zwiększać ryzyko hepatotoksyczności. Należy unikać stosowania dużych dawek i (lub) przewlekłego stosowania paracetamolu. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem występowania objawów hepatotoksyczności.

##### Alkohol etylowy:

Zwiększa toksyczność paracetamolu wskutek prawdopodobnego indukowania wytwarzania substancji hepatotoksycznych w wątrobie, pochodzących z rozpadu paracetamolu.

#### Propranolol:

Zwiększa stężenia paracetamolu w osoczu wskutek prawdopodobnego hamowania jego metabolizmu w wątrobie.

#### Probenecyd:

Prawie 2-krotnie obniża klirens paracetamolu poprzez hamowanie jego sprzęgania z kwasem glukuronowym. Podczas jednoczesnego podawania paracetamolu z probenecydem należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.

#### Ryfampicyna:

Jednoczesne podawanie paracetamolu i ryfampicyny może powodować lub nasilać uszkodzenie wątroby.

#### Izoniazyd:

Zmniejsza klirens paracetamolu, co w następstwie może prowadzić do nasilenia jego działania i (lub) toksyczności przez hamowanie jego metabolizmu w wątrobie.

#### Salicylamid:

Może wydłużać okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) paracetamolu.

#### Żywice jonowymiennie:

Cholestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu. Aby tego uniknąć, należy podawać paracetamol na 1 godzinę przed lub 4 godziny po zastosowaniu żywicy.

Podawanie paracetamolu jednocześnie z produktami leczniczymi powodującymi opóźnienie opróżniania żołądka, np. propanteliną, może powodować opóźnienie we wchłanianiu i rozpoczęciu działania paracetamolu.

#### Metoklopramid i domperidon:

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych powodujących przyspieszenie opróżniania żołądka, np. metoklopramidu i domperidonu, przyspiesza wchłanianie i przewidywane rozpoczęcie działania paracetamolu. Jednak nie ma potrzeby unikania jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi**

#### Doustne leki przeciwzakrzepowe:

Paracetamol może nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych poprzez hamowanie syntezy czynników krzepnięcia w wątrobie. Długotrwałe stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarza. Przy dłuższym stosowaniu większych dawek paracetamolu zaobserwowano nasilenie działania warfaryny.

#### Diuretyki pętlowe:

Działanie diuretyków może być osłabione, ponieważ paracetamol może ograniczać wydalenie prostaglandyn przez nerki oraz zmniejszać aktywność reninową osocza.

#### Lamotrygina:

Paracetamol zmniejsza dostępność biologiczną lamotryginy i prawdopodobnie osłabia jej działanie, z powodu prawdopodobnej indukcji jej metabolizmu w wątrobie.

#### Chloramfenikol:

Jednoczesne podawanie paracetamolu i chloramfenikolu może znacznie opóźnić wydalenie chloramfenikolu, powodując zwiększenie jego stężenia w osoczu i w konsekwencji może zwiększać ryzyko toksyczności.

#### Zydowudyna (AZT, azydotymidyna):

Jednoczesne podawanie paracetamolu i AZT może zwiększać częstość występowania neutropenii lub ją nasilać. Paracetamol może być stosowany równocześnie z AZT wyłącznie z zalecenia lekarza.

Nie należy łączyć podawania paracetamolu z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol, z salicylanami lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

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).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania paracetamolu w okresie ciąży i karmienia piersią jest ograniczone.

##### Ciąża

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

##### Karmienie piersią

Produkt leczniczy w dawkach terapeutycznych może być stosowany w okresie karmienia piersią. W ciągu 1 do 2 godzin od spożycia przez matkę pojedynczej dawki 650 mg paracetamolu zmierzono jego maksymalne stężenia w mleku matki karmiącej i wynosiły one od 10 do 15 mikrogramów/ml (od 66,2 do 99,3 mmol/l). Mimo to nie stwierdzono obecności paracetamolu ani jego metabolitów w moczu niemowląt. Okres półtrwania paracetamolu w mleku matki wynosi od 1,35 do 3,5 godziny. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych u dzieci. Paracetamol można stosować u kobiet karmiących piersią, jeśli nie są przekraczane zalecane dawki leku. Należy zachować ostrożność w przypadku długotrwałego stosowania paracetamolu.

##### Płodność

Płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Paracetamol Aristo nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak wziąć pod uwagę, że podczas leczenia paracetamolem można obserwować działania niepożądane w postaci niewielkiej senności i zawrotów głowy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania paracetamolu są: hepatotoksyczność, działanie nefrotoksyczne, zmiany w składzie krwi, hipoglikemia i zapalenie skóry spowodowane nadwrażliwością.

Wymienione poniżej reakcje uszeregowano w kolejności malejącej częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Bardzo rzadko małopłytkowość, agranulocytoza, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Bardzo rzadko reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, wysypka, pokrzywka, potliwość, nudności, spadek ciśnienia krwi, wstrząs anafilaktyczny).

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Bardzo rzadko hipoglikemia

### **Zaburzenia naczyniowe**

Rzadko niedociśnienie

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Rzadko zwiększona aktywność aminotransferaz  
Bardzo rzadko hepatotoksyczność (żółtaczka)

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo rzadko jałowy ropomocz (zmętnienie moczu) i działania niepożądane pochodzenia nerkowego

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Rzadko dyskomfort

#### 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, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, utratę apetytu, żółtaczkę, bóle brzucha oraz niewydolność nerek i wątroby. W przypadku przedawkowania należy pacjenta natychmiast skierować na leczenie w placówce medycznej, nawet jeśli brak istotnych objawów, ponieważ wystąpienie niektórych z nich, potencjalnie śmiertelnych, jest opóźnione o 24 godziny. Śmierć może nastąpić z powodu martwicy wątroby. Może również wystąpić ostra niewydolność nerek.

Przedawkowanie paracetamolu ocenia się w czterech fazach, począwszy od momentu przyjęcia nadmiernej dawki paracetamolu:

**FAZA I** (12-24 godzin): nudności, wymioty, wzmożona potliwość i jadłowstręt;

**FAZA II** (24-48 godzin): poprawa stanu klinicznego; zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, stężenia bilirubiny i protrombiny;

**FAZA III** (72-96 godzin): szczytowa hepatotoksyczność; aktywność AspAT może osiągać wartość 20 000;  
**FAZA IV** (7-8 dni): zdrowienie.

Może wystąpić hepatotoksyczność. Najmniejsza dawka toksyczna wynosi 6 g u osób dorosłych i powyżej 100 mg/kg mc. u dzieci. Dawki powyżej 20-25 g są potencjalnie śmiertelne. Objawy hepatotoksyczności obejmują: nudności, wymioty, jadłowstręt, złe samopoczucie, wzmożoną potliwość, bóle brzucha i biegunkę. Hepatotoksyczność występuje nie wcześniej niż w ciągu 48-72 godzin od przyjęcia paracetamolu. Jeśli przyjęta dawka była większa niż 150 mg/kg mc. lub jeśli nie można określić przyjętej dawki, należy oznaczyć paracetamol w próbce surowicy pobranej w ciągu 4 godzin od jego przyjęcia. W przypadku wystąpienia hepatotoksyczności należy wykonać badanie czynności wątroby i powtarzać je co 24-godziny. Niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i śmierci.

Stężenie paracetamolu w osoczu przekraczające 300 mikrogramów/ml, oznaczone 4 godziny po przyjęciu paracetamolu, wiąże się z uszkodzeniem wątroby u 90% pacjentów. Uszkodzenie zaczyna występować, gdy stężenia paracetamolu w osoczu po 4 godzinach przekraczają 120 mikrogramów/ml lub 30 mikrogramów/ml po 12 godzinach od przyjęcia paracetamolu. Długotrwałe przyjmowanie dawek paracetamolu większych niż 4 g na dobę może spowodować hepatotoksyczność przejściową. Może także wystąpić martwica kanalików nerkowych oraz uszkodzenie mięśnia sercowego.

### **Postępowanie**

W każdym przypadku należy wykonać aspirację i płukanie żołądka, najlepiej w ciągu 4 godzin od przyjęcia paracetamolu.

Istnieje **specyficzna odtrutka** przeciwko toksycznemu działaniu paracetamolu: N-acetylocysteina, którą można podawać dożylnie lub doustnie.

#### Podawanie dożylne (iv.)

Zaleca się podanie 300 mg/kg mc. N-acetylocysteiny (co odpowiada 1,5 ml/kg mc. roztworu wodnego o stężeniu 20% o pH: 6,5), dożylnie w ciągu 20 godzin i 15 minut, zgodnie z następującym schematem:

##### *1. Dorośli*

Dawka początkowa: 150 mg/kg mc. (co odpowiada 0,75 ml/kg mc. roztworu wodnego o stężeniu 20% N-acetylocysteiny, pH 6,5), podawane powoli przez 15 minut dożylnie lub w formie rozcieńczonej w 200 ml 5% dekstrozy.

Dawka podtrzymująca:

- a) Początkowo 50 mg/kg mc. (co odpowiada 0,25 ml/kg mc. roztworu wodnego o stężeniu 20% N-acetylocysteiny i pH: 6,5) w 500 ml 5% dekstrozy, w powolnym wlewie trwającym 4 godziny.
- b) Następnie 100 mg/kg mc. (co odpowiada 0,5 ml/kg mc. wodnego roztworu o stężeniu 20% N-acetylocysteiny i pH 6,5), podawane w 1 000 ml 5% dekstrozy w powolnym wlewie trwającym 16 godzin.

##### *2. Dzieci*

W przypadku dzieci objętość 5% roztworu dekstrozy do wlewu należy dostosować do wieku i masy ciała dziecka, aby uniknąć zastoju w krążeniu płucnym.

Skuteczność odtrutki jest największa, gdy podanie następuje w ciągu 8 godzin od momentu zatrucia; następnie maleje stopniowo po 8 godzinach. Odtrutka staje się nieskuteczna po upływie 15 godzin od zatrucia.

Można zaprzestać podawania wodnego roztworu N-acetylocysteiny o stężeniu 20%, jeśli wyniki badania krwi wykażą stężenie paracetamolu we krwi poniżej 200 mikrogramów/ml.

### *Działania niepożądane po dożylnym podaniu N-acetylocysteiny*

Obserwowano pojedyncze przypadki wysypki skórnej i anafilaksji, zwykle w ciągu 15 minut do 1 godziny od momentu rozpoczęcia podawania wlewu.

### Podawanie doustne:

Odtrutkę z N-acetylocysteiny należy podać w ciągu 10 godzin od przedawkowania paracetamolu.

### *Dorośli*

Zalecana dawka odtrutki dla osób dorosłych wynosi:

- dawka początkowa 140 mg/kg mc.
- 17 dawek 70 mg/kg mc., co 4 godziny każda.

Ze względu na nieprzyjemny zapach i właściwości drażniące (oraz ściągające) odtrutki, każdą dawkę należy rozcieńczyć do stężenia 5% w napoju typu cola, sok winogronowy, sok pomarańczowy lub w wodzie.

Jeśli dawka zostanie zwrócona (zwymiotowana) w ciągu 1 godziny od podania, należy ją podać ponownie.

W razie konieczności odtrutkę (rozcieńczoną w wodzie) można podać drogą intubacji do dwunastnicy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, anilidy; Kod ATC: N02BE01

#### Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego i przeciwgorączkowego paracetamolu nie został dotychczas ustalony. Mechanizm działania może obejmować działanie na poziomie centralnym i obwodowym.

Uważa się, że paracetamol zwiększa próg bólu, hamując syntezę prostaglandyn poprzez blokowanie cyklooksygenaz (szczególnie COX-3) w ośrodkowym układzie nerwowym. Paracetamol nie hamuje jednak znacząco działania cyklooksygenaz w tkankach obwodowych.

Paracetamol stymuluje aktywność zstępujących szlaków serotoninergetycznych, które blokują przekazywanie sygnałów nocycyptywnych z tkanek obwodowych do rdzenia kręgowego. W tym sensie niektóre dane eksperymentalne wskazują, że podawanie do rdzenia kręgowego antagonistów różnych podtypów receptorów serotoninergetycznych może wyeliminować antynocycyptywne działanie paracetamolu.

Działanie przeciwgorączkowe paracetamolu związane jest z hamowaniem syntezy PGE1 w podwzgórzu, organie fizjologicznym koordynującym proces termoregulacji.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Po przyjęciu doustnym paracetamol z rozpuszczonych tabletek wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu jest osiągnięte po upływie 10 do 60 minut po podaniu.

#### Dystrybucja

Paracetamol ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek. Stężenia paracetamolu we krwi, ślinie i w osoczu są zbliżone. Wiązanie z białkami osocza jest słabe. Objętość dystrybucji wynosi około 1 - 2 l/kg u osób dorosłych i waha się od 0,7 do 1 l/kg u dzieci.

#### Metabolizm

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dwa główne szlaki metaboliczne polegają na sprzęganiu paracetamolu z kwasem glukuronowym i siarkowym. Ta druga droga, po podaniu



wyższych dawek, szybko ulega wysyceniu, mieszcząc się jednak w granicach dawki terapeutycznej. Nasylenie drogą glukuronidacji następuje tylko w przypadku podawania dawek wyższych niż terapeutyczne. Mniej istotny szlak metaboliczny (jego udział wynosi poniżej 4%), katalizowany przez cytochrom P450, prowadzi do powstania związku pośredniego (N-acetylo-p-benzochinoiminy), który w prawidłowych warunkach stosowania ulega szybkiej detoksykacji przez zredukowany glutation i wydaleniu z moczem po reakcji sprzężenia z cysteiną i kwasem merkaptopurynowym. Jednak w przypadku silnego zatrucia ilość tego toksycznego metabolitu wzrasta.

### Eliminacja

Paracetamol jest wydalany głównie z moczem. 90% podanej dawki ulega wydaleniu przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci glukuronidów (60 do 80%) i siarczanów (20 do 30%). Mniej niż 5% dawki zostaje wydalone w postaci niezmienionej.

Okres półtrwania paracetamolu w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

### Specjalne grupy pacjentów:

- Pacjenci z niewydolnością nerek:

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min), czas eliminacji paracetamolu oraz jego metabolitów ulega wydłużeniu.

- Pacjenci w podeszłym wieku:

Zdolność do reakcji sprzęgania w tej grupie nie ulega modyfikacji. Zaobserwowano wydłużenie okresu półtrwania paracetamolu w fazie eliminacji.

- Dzieci i młodzież:

Parametry farmakokinetyczne obserwowane u dzieci są podobne do tych obserwowanych u osób dorosłych, z wyjątkiem okresu półtrwania paracetamolu w osoczu, który ulega nieznacznemu skróceniu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Paracetamol w dawkach terapeutycznych nie wykazuje działania toksycznego i tylko w bardzo dużych dawkach powoduje centrilobularną (centralną) martwicę wątroby u zwierząt i u ludzi. Także przy stosowaniu bardzo wysokich dawek, paracetamol powoduje methemoglobinemię i hemolizę oksydacyjną, występującą u psów i kotów oraz w bardzo rzadkich przypadkach u ludzi.

W badaniach toksyczności przewlekłej, podchronicznej i ostrej, przeprowadzonych na szczurach i myszach, zaobserwowano zmiany żołądkowo-jelitowe, zmiany w liczbie komórek krwi, zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie i mięszu nerek, z martwicą włócznie. Zmiany te są z jednej strony wynikiem mechanizmu działania paracetamolu, zaś z drugiej - jego metabolizmu. Metabolity, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za działanie toksyczne paracetamolu i związane z nim zmiany organiczne zaobserwowano również u ludzi. Ponadto, po długoterminowym (tzn. przez 1 rok) stosowaniu dawek terapeutycznych paracetamolu, donoszono o bardzo rzadkich przypadkach wystąpienia odwracalnego, przewlekłego, agresywnego zapalenia wątroby. Po podaniu dawek subtoksycznych, objawy zatrucia mogą wystąpić po 3 tygodniach stosowania paracetamolu. Dlatego nie powinno się stosować paracetamolu ani przez długi czas, ani w dużych dawkach.

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

Dodatkowe badania nie dowiodły znaczącego ryzyka działania genotoksycznego paracetamolu przy stosowaniu dawek terapeutycznych, tzn. nietoksycznych.

W długoterminowych badaniach prowadzonych na szczurach i myszach, po zastosowaniu niehepatotoksycznych dawek paracetamolu nie stwierdzano guzów.

Wpływ na płodność: Badania toksyczności przewlekłej u zwierząt wykazują, że wysokie dawki paracetamolu powodują atrofię jąder i hamują spermatogenezę; znaczenie tego faktu w odniesieniu do stosowania u ludzi pozostaje nieznane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Maltodekstryna (ze skrobi kukurydzianej, zawiera śladowe ilości glukozy)

Powidon K90

Kwas cytrynowy

Sodu diwodorocytrynian

Sodu wodorowęglan

Sodu węglan

Sorbitol (E 420)

Kopowidon

Aromat cytrynowy PHS-135460 (zawiera sacharozę)

Sodu cyklaminian

Sacharyna sodowa (E 954)

Mieszanka sodu dokuzynianu (85%) i sodu benzoesanu (E 211) (15%)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik polipropylenowy z korkiem z polietylenu LDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć (sito molekularne).

Pojemniki zawierają 10 lub 16 tabletek musujących i są umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 16, 20 (2x10) tabletek musujących.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Str. 8–10

13435 Berlin

Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25923

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.2020

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

Maj 2022