

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paracetamol FORTE APTEO MED, 40 mg/mL, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL zawiesiny doustnej zawiera 40 mg paracetamolu.

Pełna strzykawka doustna (5 mL) zawiera 200 mg paracetamolu.

Pełna strzykawka doustna (6 mL) zawiera 240 mg paracetamolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 mL zawiesiny doustnej zawiera 0,68 mg/mL metylu parahydroksybenzoesanu (E218), 0,12 mg/mL propylu parahydroksybenzoesanu (E216), 500 mg/mL sacharozy i 2,25 mg/mL etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Lepki płyn o barwie białej do prawie białej, jednorodnym wyglądzie, charakterystycznym zapachu i pomarańczowym smaku.

Odczyn pH pomiędzy 5-6.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy stosowany do krótkotrwałego, objawowego leczenia gorączki (wysokiej temperatury) i (lub) bólu o małym i umiarkowanym nasileniu (np. bólu głowy, bólu gardła, bólu i (lub) gorączki w przebiegu grypy lub przeziębienia, bólu związanego z zapaleniem ucha środkowego, bólu zęba, bolesnego żąbkowania, bólów menstruacyjnych, bólów mięśni i kości, bólu i (lub) gorączki związanych z odczynem poszczepiennym, gorączki w przebiegu ospy wietrznej lub biegunki wirusowej, bólu po zabiegu usunięcia migdałków podniebiennych).

Paracetamol FORTE APTEO MED stosowany jest do leczenia bólu o małym i umiarkowanym nasileniu i (lub) gorączki u niemowląt (starszych niż 3 miesiące), dzieci, młodzieży i dorosłych (włączając osoby w wieku podeszłym).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Paracetamol FORTE APTEO MED to lek stosowany do leczenia bólu o małym i umiarkowanym nasileniu i (lub) gorączki u niemowląt (starszych niż 3 miesiące), dzieci, młodzieży i dorosłych (włączając osoby w wieku podeszłym).

Szczególnie ważne jest przestrzeganie sposobu dawkowania określonego na podstawie masy ciała dziecka i wybranie odpowiedniej dawki leku w mL zawiesiny doustnej.

Zalecana dawka dobowa paracetamolu to około 60 mg/kg/dobę, podzielona na 4 lub 6 dawek w ciągu doby, to jest 15 mg/kg co 6 godzin lub 10 mg/kg co 4 godziny.

Instrukcja dla przykładowego dawkowania 15 mg/kg masy ciała co 6 godzin:

Masa ciała (orientacyjny wiek w miesiącach lub latach)	Jednorazowa dawka paracetamolu w mg (co 6 godzin)	Objętość jednorazowej dawki produktu Paracetamol FORTE APTEO MED (co 6 godzin)	Dawka dobowa	
			mg paracetamolu	Objętość produktu Paracetamol FORTE APTEO MED
6 kg (3 miesiące)	90 mg	2,25 mL	360 mg	9 mL
7 kg (4-5 miesięcy)	105 mg	2,625 mL	420 mg	10,5 mL
8-10 kg (6-12 miesiące)	120-150 mg	3-3,75 mL	480-600 mg	12-15 mL
11-15 kg (2-3 lata)	165-225 mg	4,125-5,625 mL	660-900 mg	16,5-22,5 mL
16-22 kg (4-6 lat)	240-330 mg	6-8,25 mL	960-1320 mg	24-33 mL
23-30 kg (6-9 lat)	345-450 mg	8,625-11,25 mL	1380-1800 mg	34,5-45 mL
31-40 kg (9-12 lat)	465-600 mg	11,625-15 mL	1860-2400 mg	46,5-60 mL
Więcej niż 41 kg	615-1000 mg	15,375-25 mL	2460-3000 mg (więcej niż 41 do 50 kg)	61,5-75 mL
			4000 mg (więcej niż 51 kg)	100 mL

5 mL (pełna doustna strzykawka) zawiesiny doustnej = 200 mg paracetamolu

6 mL (pełna doustna strzykawka) zawiesiny doustnej = 240 mg paracetamolu

Przy powyższym schemacie dawkowania odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami musi wynosić minimum 6 godzin.

Instrukcja dla przykładowego dawkowania 10 mg/kg masy ciała co 4 godziny:

Masa ciała (orientacyjny wiek w miesiącach lub latach)	Jednorazowa dawka paracetamolu w mg (co 4 godziny)	Objętość jednorazowej dawki produktu Paracetamol FORTE APTEO MED (co 4 godziny)	Dawka dobowa	
			mg paracetamolu	Objętość produktu Paracetamol FORTE APTEO MED
6 kg (3 miesiące)	60 mg	1,5 mL	360 mg	9 mL
7 kg (4-5 miesięcy)	70 mg	1,75 mL	420 mg	10,5 mL
8-10 kg (6-12 miesiące)	80-100 mg	2-2,5 mL	480-600 mg	12-15 mL
11-15 kg (2-3 lata)	110-150 mg	2,75-3,75 mL	660-900 mg	16,5-22,5 mL
16-22 kg (4-6 lat)	160-220 mg	4,5-5 mL	960-1320 mg	24-33 mL

23-30 kg (6-9 lat)	230-300 mg	5,75-7,5 mL	1380-1800 mg	34,5-45 mL
31-40 kg (9-12 lat)	310-400 mg	7,75-10 mL	1860-2400 mg	46,5-60 mL
Więcej niż 41 kg	410-1000 mg	10,25-25 mL	2460-3000 mg (więcej niż 41 do 50 kg)	61,5-75 mL
			4000 mg (więcej niż 51 kg)	100 mL

5 mL (pełna doustna strzykawka) zawiesiny doustnej = 200 mg paracetamolu

6 mL (pełna doustna strzykawka) zawiesiny doustnej = 240 mg paracetamolu

Przy powyższym schemacie dawkowanie odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami musi wynosić minimum 4 godziny.

Nie wolno przekraczać maksymalnej dawki dobowej z powodu ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Butelkę należy dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

Dokładną ilość produktu Paracetamol FORTE APTEO MED należy podawać przy użyciu doustnej strzykawki dołączonej do opakowania. Doustną strzykawkę po użyciu powinno się kilkakrotnie ręcznie opłukać aż po jej wylot (wypełniając ją wodą).

W przypadku wysokiej gorączki, objawów wtórnego zakażenia lub przedłużających się objawów trwających dłużej niż 2 dni, pacjentowi i (lub) opiekunowi powinien zostać polecony kontakt z lekarzem (patrz punkt 4.4).

U niemowląt o masie ciała mniejszej niż 7 kg (3 miesiąc życia) należy rozważyć podawanie czopków, jeśli są dostępne i podawanie tej postaci farmaceutycznej nie jest niemożliwe ze względów klinicznych (np. biegunka).

U dzieci o masie ciała większej niż 41 kg (starsze niż 12 lat), młodzieży i dorosłych inne postacie farmaceutyczne paracetamolu mogą zostać rozważone, jako bardziej właściwe.

Paracetamol FORTE APTEO MED jest lekiem gotowym i może być przyjmowany wraz z jedzeniem i napojami. Spożywanie jedzenia nie wykazało wpływu na skuteczność leku, jednak przyjmowanie tego leku po posiłku może opóźnić wystąpienie efektów jego działania.

Ciężka niewydolność wątroby

Należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Lekka do umiarkowanej niewydolność wątroby

U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby lub z zespołem Gilbert'a (rodzinna żółtaczka niehemolityczna) dobową dawką skuteczną nie powinna przekraczać 60 mg/kg/dobę (do maksimum 2 g/dobę).

Niewydolność nerek

Paracetamol należy stosować z ostrożnością w przypadku występowania niewydolności nerek i zaleca się w przypadku ciężkiej niewydolności nerek wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami. W przypadku klirensu kreatyniny mniejszego niż 10 mL/min, minimalny odstęp pomiędzy dwoma podaniami powinien wynosić 8 godzin.

Pacjenci dializowani: po hemodializie, ale nie po dializie otrzewnowej, powinna zostać podana dawka podtrzymująca.

Osoby w podeszłym wieku: zgodnie z danymi farmakokinetycznymi dawkowanie nie wymaga zmian. Należy jednak pamiętać, że tacy pacjenci są bardziej podatni na niewydolność nerek i (lub) wątroby.

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

Długotrwałe lub częste stosowanie

Należy unikać przedłużonego lub częstego stosowania. Należy poinformować pacjenta, aby nie przyjmował jednocześnie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol.

Przyjmowanie wielokrotnych dawek dobowych w pojedynczej dawce może spowodować ciężkie uszkodzenia wątroby; w takim przypadku nie występuje utrata przytomności. Jednak należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną. Przedłużone przyjmowanie z wyjątkiem stosowanie pod nadzorem lekarza może być szkodliwe.

Po leczeniu długoterminowym (ponad 3 miesiące) lekami przeciwbólowymi stosowanymi co drugi dzień lub częściej, może wystąpić lub nasilić się ból głowy. Ból głowy związany z nadużywaniem leków przeciwbólowych (ang. – medication overuse headache - MOH) nie powinien być leczony poprzez zwiększenie dawki. W takich przypadkach stosowanie leków przeciwbólowych należy przerwać w porozumieniu z lekarzem.

Nagłe odstawienie po długotrwałym, w dużych dawkach, nieprawidłowym stosowaniu leków przeciwbólowych może prowadzić do bólów głowy, uczucia zmęczenia, bólu mięśni, nerwowości i objawów wegetatywnych. Te objawy z odstawienia ustępują w ciągu kilku dni. Do tego czasu należy unikać dalszego przyjmowania leków przeciwbólowych i nie należy rozpoczynać ponownie ich stosowania bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Niewydolność wątroby i nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (w tym zespół Gilbert'a), ciężką niewydolnością wątroby (>9 wg skali Child-Pugh), ostrym zapaleniem wątroby, jednoczesnego leczenia produktami leczniczymi, które wpływają na czynność wątroby, niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, niedokrwistością hemolityczną, uzależnieniem od alkoholu, odwodnieniem i przewlekłym niedożywieniem (patrz punkt 4.2).

Ryzyko przedawkowania jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby bez cech marskości wątroby. Należy zachować ostrożność w przypadku przewlekłego alkoholizmu. Dawka dobową nie powinna przekraczać w takim przypadku 2 gramów.

W przypadku przedawkowania należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze, ponieważ istnieje ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

Nie należy spożywać alkoholu podczas leczenia paracetamolem (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z astmą nadwrażliwych na kwas acetylosalicylowy, ponieważ obserwowano łagodne reakcje skurczu oskrzeli po paracetamolu (reakcja krzyżowa).

Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku wysokiej gorączki, objawów wtórnego zakażenia lub przedłużających się innych objawów.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży leczonej dawką paracetamolu 60 mg/kg mc. na dobę, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwgorączkowych nie jest uzasadnione, z wyjątkiem przypadków nieskuteczności.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego. Dawki powyżej 10 mL zawiesiny doustnej zawierają więcej niż 5 g sacharozy w dawce, co powinno być rozważone u pacjentów chorujących na cukrzycę. Sacharoza może być szkodliwa dla zębów.

Produkt leczniczy zawiera parahydroksybenzoesan metylu (E218) oraz parahydroksybenzoesan propylu (E216). Mogą one powodować reakcje alergiczne (także opóźnione).

Produkt leczniczy zawiera 2,25 mg alkoholu (etanolu) w każdym 1 mL zawiesiny co jest równoważne 191,25 mg/85 mL (0,225% w/v). Ilość alkoholu w 85 mL tego leku jest równoważna mniej niż 4,78 mL piwa lub 1,91 mL wina. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 25 ml (największa jednorazowa dawka), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Paracetamol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie i dlatego może wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi, które korzystają z tej samej drogi metabolicznej lub które mogą hamować lub indukować takie drogi. Niektóre jego metabolity są hepatotoksyczne i dlatego jednoczesne stosowanie substancji indukujących enzymy (**ryfampicyna**, pewne **leki przeciwpadaczkowe**, itp.) może powodować reakcje hepatotoksyczne, zwłaszcza, gdy stosowane są duże dawki paracetamolu.

Poniżej niektóre z potencjalnie najbardziej znaczących interakcji wpływających na stosowanie paracetamolu:

Jednoczesne stosowanie paracetamol z:	Możliwe działania niepożądane:
Alkohol etylowy	Nasila toksyczność paracetamolu, najprawdopodobniej przez indukowanie wątrobowego tworzenia hepatotoksycznych metabolitów paracetamolu (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwcholinergiczne (glikopironium, propantelina)	Zmniejszają wchłanianie paracetamolu, z możliwym zahamowaniem jego skuteczności poprzez zmniejszenie tempa opróżniania żołądka.
Hormonalne środki antykoncepcyjne/estrogeny	Zmniejszają stężenie paracetamolu w osoczu z możliwym zahamowaniem jego skuteczności przez możliwą indukcję jego metabolizmu.

Leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital, metylfenobarbital, prymidon)	Zmniejszają biodostępność paracetamol jak i nasilają hepatotoksyczność w przypadku przedawkowania poprzez indukowanie metabolizmu wątrobowego.
Węgiel aktywny	Zmniejsza wchłanianie paracetamolu, gdy jest przyjęty szybko po przedawkowaniu.
Izoniazyd	Zmniejszenie klirensu paracetamolu, z możliwym nasileniem jego działania i (lub) toksyczności poprzez zahamowanie jego metabolizmu w wątrobie.
Metoklopramid i domperidon	Zwiększają wchłanianie paracetamolu w jelicie cienkim poprzez wpływ tych leków na opróżnianie żołądka.
Probenecyd	Zwiększa okres półtrwania paracetamolu w osoczu, poprzez zmniejszenie jego rozpadu oraz wydalania z moczem jego metabolitów.
Propranolol	Zwiększa osoczowe stężenie paracetamolu, najpewniej przez hamowanie jego metabolizmu w wątrobie.
Żywyce jonowymienne (kolestyramina)	Zmniejszają wchłanianie paracetamolu, z możliwym zahamowaniem jego skuteczności poprzez adsorpcję paracetamolu w jelicie.
Ryfampicyna	Zwiększa klirens paracetamolu i tworzenie jego hepatotoksycznych metabolitów w wyniku możliwej indukcji jego metabolizmu w wątrobie.

Poniżej niektóre z potencjalnie najbardziej znaczących interakcji wpływających na klinicznie istotne zmiany w stosowaniu innych produktów leczniczych:

Jednoczesne stosowanie paracetamolu z:	Możliwe działania niepożądane:
Doustne leki przeciwzakrzepowe (acenokumarol, warfaryna)	Działanie przeciwzakrzepowe może być nasilone, poprzez hamujący wpływ na wątrobowe wytwarzanie czynników krzepnięcia. Jednak, z powodu najwyraźniej małego klinicznego znaczenia tej interakcji u większości pacjentów, przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy rozważyć inną terapię przeciwbólową przy użyciu salicylanów. Pomimo to, dawka i długość terapii powinna być tak krótka jak to możliwe z okresową kontrolą INR.
Chloramfenikol	Nasilona toksyczność chloramfenikolu, najpewniej poprzez zahamowanie jego metabolizmu w wątrobie.
Lamotrygina	Zmniejsza biodostępność lamotryginy z możliwym osłabieniem jej działania, z powodu prawdopodobnego indukowania jej metabolizmu wątrobowego.
Zydowudyna	Pomimo, iż możliwe zwiększenie toksyczności zydowudyny (neutropenia, hepatotoksyczność) było opisywane w pojedynczych przypadkach, wydaje się, że nie ma interakcji dotyczących kinetyki pomiędzy tymi dwoma lekami.

Interakcje z badaniami diagnostycznymi:

Paracetamol może wpływać na wyniki następujących oznaczeń:	Możliwe działanie:
Krew	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT), fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia amoniaku, bilirubiny, kreatyniny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i mocznika; zwiększenie (interferencja z badaniem) stężenia glukozy, teofiliny oraz kwasu moczowego. Wydłużenie czasu protrombinowego (u pacjentów stosujących przewlekłe leczenie warfaryną, jednak bez znaczenia klinicznego). Zmniejszenie stężenia glukozy (interferencja z badaniem) oznaczanej przy użyciu metody oksydaza-peroksydaza.
Mocz	Może wystąpić fałszywe zwiększenie stężenia metadrenaliny oraz kwasu moczowego.
Mocz oznaczenia kwasem 5-hydroksyindolooctowym (5-HIAA)	Paracetamol może powodować fałszywie pozytywne wyniki oceny jakościowej testów przesiewowych wykorzystujących odczynnik nitrozonafitolowy. Test ilościowy jest niezaburzony.
Test bentiromidowy do oceny dysfunkcji trzustki	Paracetamol, podobnie jak bentiromid, jest także metabolizowany do arylaminy, i w ten sposób ujawniona ilość odzyskanego kwasu paraaminobenzoesowego (PABA) zwiększa się: zaleca się przerwanie leczenia paracetamolem na co najmniej trzy dni przed podaniem bentiromidu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub niemowląt (starszych niż 3 miesiące). 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.

W trakcie ciąży paracetamol nie powinien być przyjmowany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi gdyż bezpieczeństwo stosowania w takich przypadkach nie zostało potwierdzone.

Karmienie piersią

Po podaniu doustnym paracetamol przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Nie donoszono o niepożądanym wpływie na niemowlęta. Paracetamol może być stosowany przez kobiety karmiące piersią, tak długo jak zalecane dawkowanie nie zostanie przekroczone.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paracetamol nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy rozważyć, iż w trakcie terapii przy użyciu paracetamolu można zaobserwować takie

działania niepożądane jak lekka senność i zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Reakcje wymienione poniżej są opisane w następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$ do $\leq 1/1,000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

- Bardzo rzadko: trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia.

Zaburzenia układu nerwowego:

- Często: lekka senność
- Niezbyt często: zawroty głowy, senność, nerwowość.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- Niezbyt często: uczucie palenia w gardle.
- Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli u pacjentów predysponowanych.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

- Często: nudności, wymioty.
- Niezbyt często: biegunka, ból brzucha, zaparcia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Biologiczne objawy hepatotoksyczności mogą zostać zaobserwowane poprzez zwiększenie aktywności aminotransferaz po terapii dużymi dawkami paracetamolu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- Rzadko: alergiczne zapalenie skóry, włączając reakcje nadwrażliwości (mianowicie pokrzywka, świąd), rumień i obrzęk naczynioruchowy.
- Niezbyt często: działanie nefrotoksyczne. Nie było ono opisywane w przypadku stosowania dawek terapeutycznych, za wyjątkiem, jako wynik przedłużonego podawania.
- Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne.

Biologiczne objawy hepatotoksyczności mogą zostać zaobserwowane poprzez zwiększenie aktywności aminotransferaz po terapii dużymi dawkami acetaminofenu.

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

Przyjęcie dużych dawek paracetamolu może prowadzić do objawów zatrucia z opóźnieniem 24 do 48 godzin. U pacjentów może rozwinąć się dysfunkcja wątroby, martwica komórek wątroby i

śpiączka wątrobowa (która może być śmiertelna).

Może wystąpić ostra niewydolność nerek jako następstwo niewydolności wątroby lub, rzadziej, w sytuacji jej niewystępowania.

Pacjenci otrzymujący terapię lekami indukującymi enzymy lub z alkoholizmem w wywiadzie mają zwiększoną podatność na rozwój hepatotoksyczności.

Uszkodzenie wątroby jest możliwe u dorosłych, którzy przyjęli 10 g lub więcej paracetamolu. Spożycie 5 g lub więcej paracetamolu może doprowadzić do uszkodzenia wątroby u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz poniżej).

Czynniki ryzyka:

Jeśli pacjent:

- a) jest długotrwale leczony karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, zielem dziurawca lub innym lekiem indukującym enzymy wątrobowe.
lub
- b) regularnie spożywa alkohol etylowy w ilościach przewyższających zalecane.
lub
- c) jest najpewniej w stanie niedoboru glutationu np. zaburzenia jedzenia, mukowiscydoza, zakażenie HIV, głódzenie, wyniszczenie.

Mogą wystąpić następujące objawy przedawkowania paracetamolu:

- W fazie I, która trwa 12 do 14 godzin po przedawkowaniu, pacjenci mogą, często, przejawiać błądź, nudności, wymioty, nasilone pocenie, senność i źle samopoczucie.
- W fazie II, po 24 do 48 godzin, jest obserwowane subiektywne zmniejszenie objawów, lecz zaczynają się pojawiać pierwsze oznaki uszkodzenia wątroby: lekki ból brzucha, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz stężenia bilirubiny, wydłużony czas protrombinowy oraz skąpomocz.
- W fazie III, po 48 godzinach, aktywność aminotransferaz osiąga maksimum, z żółtaczką, zaburzenia krzepnięcia krwi, hypoglikemia, rozwój śpiączki wątrobowej.

Donoszono o występowaniu zaburzeń rytmu serca.

U dorosłych hepatotoksyczność może wystąpić po zażyciu dawki pojedynczej 10-15 g (150-250 mg/kg mc.) paracetamolu; dawki 20-25 g lub większe są potencjalnie śmiertelne.

Przypadki śmiertelne są rzadkie po dawkach mniejszych niż 15 g paracetamolu.

Leczenie:

Właściwa kontrola przedawkowania paracetamolu wymaga natychmiastowego leczenia. Pomimo braków wczesnych objawów, pacjenci powinni udać się na ostry dyżur do szpitala w celu natychmiastowego leczenia.

Jeśli zatrucie zdarzyło się mniej niż 4 godziny temu i w dawce równej lub większej niż 10 g natychmiastowe leczenie w przypadku przedawkowania paracetamolu polega na opróżnieniu żołądka poprzez jego odessanie lub płukanie oraz podanie węgla aktywowanego (tylko jeśli odtrutka jest podawana dożylnie, gdyż węgiel aktywny zatrzyma wchłanianie odtrutki podanej doustnie).

Jako że ilość przyjętego paracetamolu jest zazwyczaj nieznaną, niemiarodajną dla podejścia terapeutycznego, oznaczenie stężenia paracetamolu w osoczu powinno zostać wykonane jak najszybciej, jednak nigdy przed upływem 4 godzin od przyjęcia (aby zapewnić, że maksymalne stężenie zostało już osiągnięte). Właściwa terapia z użyciem odtrutki, acetylocysteina, powinna zostać wdrożona jak najszybciej (nie powinno się czekać na wyniki badań laboratoryjnych z rozpoczęciem terapii zatrucia) jeśli nie minęło więcej niż 24 godziny od przyjęcia. Wyniki są

bardzo dobre, jeśli acetylocysteina jest podana w ciągu pierwszych 16 godzin, a zwłaszcza pierwszych 8 godzin. Jakkolwiek, są doniesienia o sukcesach terapeutycznych nawet, gdy podanie acetylocysteiny zostało rozpoczęte 36 godzin po przyjęciu paracetamolu. Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjąć acetylocysteiny z powodu wymiotów, umieszczenie sondy dwunastniczej umożliwi jej podanie. Inną możliwością jest podanie doustne metioniny, jeśli pacjent nie wymiotuje i jest przytomny.

U pacjentów z niewydolnością wątroby powinien zostać podany dożylnie roztwór glukozy w celu prewencji hypoglikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, Paracetamol.
Kod ATC: N02BE01

Paracetamol ma farmakologiczne właściwości, o udowodnionej skuteczności, jako środek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy, dodatkowo wykazuje słaby efekt przeciwzapalny. Mechanizm działania przeciwbólowego nie został w pełni określony. Główny mechanizm działania paracetamolu może polegać na hamowaniu syntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz, w mniejszym stopniu, poprzez aktywność obwodową polegającą na blokowaniu tworzenia impulsów bólowych. Aktywność obwodowa może być także efektem hamowania syntezy prostaglandyn lub hamowania syntezy lub aktywności innych substancji, które uwrażliwiają receptory bólowe na stymulację mechaniczną czy chemiczną. Paracetamol prawdopodobnie działa przeciwgorączkowo poprzez bezpośrednie działanie na ośrodek termoregulacji w podwzgórzu, który powoduje obwodowe rozszerzenie naczyń powodujące zwiększony przepływ krwi w skórze, pocenie oraz utratę ciepła. Wpływ ośrodkowy prawdopodobnie polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn w podwzgórzu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym paracetamol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Po podaniu paracetamolu, maksymalne stężenie w osoczu osiąga się w ciągu 10 do 60 minut. Po 8 godzinach jedynie mała ilość leku jest wykrywalna w osoczu.

Dystrybucja

Paracetamol jest szybko i równomiernie rozprowadzany do większości tkanek. Wiązanie paracetamolu z białkami osocza jest nieistotne.

Metabolizm

Paracetamol jest metabolizowany przez enzymy układu mikrosomów w wątrobie. Około 80 - 85% paracetamolu w organizmie jest sprzęgane głównie z kwasem glukuronowym, rzadziej z kwasem siarkowym. Mała ilość paracetamolu jest deacetylowana, najpewniej do p-aminofenolu, który powoduje methemoglobinemię.

Wyniki badań przeprowadzonych *in vitro* i na zwierzętach potwierdzają, iż małe ilości paracetamolu są metabolizowane przez mikrosomalny enzym cytochrom P-450, dający czynny metabolit pośredni, który jest w większości metabolizowany poprzez sprzęganie z glutationem i ostatecznie wydany w moczu z kwasem merkapturowym. Sugeruje się, iż ten pośredni metabolit jest odpowiedzialny za martwicę wątroby indukowaną przez paracetamol oraz, że duże dawki paracetamolu mogą powodować niedobór glutationu, który powoduje dezaktywację tego

toksycznego metabolitu.

Przy dużych dawkach wydajność drogi metabolicznej sprzężania w kwasem glukuronowym oraz z kwasem siarkowym może zostać przekroczona, co skutkuje zwiększeniem metabolizmu paracetamolu innymi drogami.

Leki podejrzewane o wpływ na ten proces metaboliczny (jak na przykład: acetylocysteina, cysteina, merkaptoamina) były badane jako możliwe odtrutki hepatotoksyczności wywołanej przez paracetamol.

Wydalanie

Okres półtrwania paracetamolu w osoczu wynosi 1,25 – 3 godziny. Okres półtrwania w osoczu może być wydłużony w przypadku przyjęcia dawek toksycznych lub u pacjentów z uszkodzoną wątrobą.

Paracetamol jest wydalany z moczem głównie jako glukuronian acetaminofenu i w małych ilościach jako siarczan i merkaptan acetaminofenu oraz w postaci niezmienionej.

Około 85% dawki paracetamolu jest wydalana z moczem w postaci wolnej lub sprzężonej w ciągu 24 godzin po przyjęciu. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek podanie paracetamolu może skutkować kumulacją paracetamolu sprzężonego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Paracetamol w dawkach hepatotoksycznych wykazał w badaniach na myszach i szczurach potencjał genotoksyczny i rakotwórczy (guzy wątroby i pęcherza). Jednak uważa się, że ta genotoksyczna i rakotwórcza aktywność jest związana ze zmianami metabolizmu paracetamolu, gdy ten jest podawany w dużych dawkach/dużym stężeniu i nie powoduje ryzyka dla stosowania klinicznego. W dawkach niehepatotoksycznych paracetamol nie był teratogeny u myszy oraz nie powodował anomalii w rozwoju wewnątrzmacicznym u szczurów. Duże dawki paracetamolu podane doustnie wpływają niekorzystnie na spermatogenezę oraz powodują atrofię jąder.

Konwencjonalne badania kliniczne 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 jednowodny

Sodu cytrynian

Sacharoza

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E216)

Guma ksantan

Woda oczyszczona

Aromat pomarańczowy (61.0282):

Aromaty naturalne

Aromaty sztuczne

Etanol

Butylhydroksyanizol (E320)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

85 mL zawiesiny doustnej w butelce ze szkła oranżowego (typu III) z zakrętką z HDPE/PP/LDPE zabezpieczającą przed dostępem dzieci, strzykawka doustna o pojemności 5 mL z podziałką co 0,25 mL (pipeta z LDPE, tłok z PS) i instrukcja otwierania w tekturowym pudełku.

85 mL zawiesiny doustnej w butelce ze szkła oranżowego (typu III) z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, strzykawka doustna o pojemności 6 mL z podziałką co 0,25 mL (cylinder z LDPE, tłok z PS), łącznik do strzykawki doustnej z LDPE i instrukcja otwierania w tekturowym pudełku.

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

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO