

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efferalgan, 500 mg, tabletki musujące

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę musująca zawiera 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

412 mg sodu, 300 mg sorbitolu (E420) oraz 61 mg benzoosanu sodu (E211) w jednej tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę musująca.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Ból różnego pochodzenia (bólę głowy, zębów, stawów, mięśni, bólę miesiączkowe, nerwobólę i inne).
- Leczenie objawowe stanów grypopodobnych i przeziębienia.
- Gorączka.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała większej niż 17 kg (tzn. w wieku od około 6 lat).

##### Dawkowanie

Dawkę ustala się na podstawie masy ciała pacjenta. Przybliżony wiek odpowiadający określonej masie ciała został podany tylko jako wskazówka.

Zalecana dawka jednorazowa paracetamolu wynosi 10 do 15 mg/kg masy ciała (mc.), co 4 do 6 godzin, do maksymalnej dawki dobowej 75 mg/kg mc. Całkowita dawka dobowa paracetamolu nie może być większa niż 4 g.

##### Szczególne grupy pacjentów

*Dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg (w wieku powyżej 15 lat)*

Zalecana dawka jednorazowa produktu leczniczego Efferalgan to 500 mg lub 1 g paracetamolu (jedna lub dwie tabletkę musujące), co 4 do 6 godzin, w sumie nie więcej niż 3 g paracetamolu (6 tabletek musujących na dobę). Jednak w przypadku nasilonego bólu dawkę dobową można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 4 g paracetamolu (8 tabletek musujących na dobę). Należy zawsze zachować przynajmniej 4 godzinny odstęp pomiędzy dawkami.

##### Dzieci i młodzież o masie ciała do 50 kg

Zalecana dawka jednorazowa paracetamolu to 10 do 15 mg/kg mc. najlepiej co 6 do 8 godzin, maksymalna dawka dobowa paracetamolu to 60 mg/kg mc./dobę.

*Dzieci o masie ciała od 17 do 25 kg (w wieku od 6 do 8 lat)*

Dawka jednorazowa to 250 mg paracetamolu (pół tabletki musującej). W razie konieczności dawkę można powtarzać co 6 godzin. Nie należy stosować więcej niż 1 g paracetamolu na dobę (2 tabletki musujące).

*Dzieci o masie ciała od 25 do 33 kg (w wieku od 8 do 10 lat)*

Dawka jednorazowa to 250 mg (pół tabletki musującej). W razie konieczności dawkę można powtarzać co 4-6 godzin. Nie należy stosować więcej niż 1,5 g paracetamolu na dobę (3 tabletki musujące).

*Dzieci o masie ciała od 33 do 50 kg (w wieku od 10 do 15 lat)*

Dawka jednorazowa to 500 mg (jedna tabletki musująca), w razie konieczności dawkę można powtarzać co 6 godzin, nie należy stosować więcej niż 2 g paracetamolu na dobę (4 tabletki musujące).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka jednorazowa to 500 mg (1 tabletki musująca), a minimalny odstęp pomiędzy dawkami powinien być zgodny z następującym schematem:

Klirens kreatyniny	Odstęp pomiędzy dawkami
CrCl $\geq$ 50 ml/min	4 godziny
CrCl 10-50 ml/min	6 godzin
CrCl < 10 ml/min	8 godzin

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę leku lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami. W następujących sytuacjach maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 60 mg/kg mc. na dobę (nie powinna przekroczyć 2 g/dobę):

- u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg,
- przewlekła lub wyrównana czynna choroba wątroby, zwłaszcza łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby,
- zespół Gilberta (rodzina hiperbilirubinemia niehemolityczna),
- przewlekła choroba alkoholowa,
- przewlekłe niedożywienie (niskie rezerwy glutationu w wątrobie),
- odwodnienie.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę musującą należy rozpuścić w szklance wody i wypić przygotowany roztwór. Nie należy żuć ani połykać tabletek.

Częstość stosowania

Stosowanie produktu pozwala zapobiec okresowym nasileniom bólu lub gorączki jeśli:

- u dzieci zostanie zachowany regularny odstęp w podawaniu dawek zarówno w dzień, jak i w nocy,
- u dorosłych odstęp pomiędzy dawkami nie może być krótszy niż 4 godziny.

Czas trwania leczenia

U dorosłych nie stosować produktu bez zalecenia lekarza dłużej niż 5 dni w przypadku bólu, a w przypadku przeziębienia i grypy lub gorączki – dłużej niż 3 dni. U dzieci i młodzieży nigdy nie stosować produktu dłużej niż 3 dni.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paracetamol, chlorowodorek propacetamolu (prekursor paracetamolu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować u dzieci o masie ciała mniejszej niż 17 kg.
- Pierwszy trymestr ciąży.
- Ciężka niewydolność wątroby lub czynna niewyrównana choroba wątroby.
- Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD), może prowadzić do anemii hemolitycznej,
- Leczenie inhibitorami MAO oraz w okresie do 14 dni po zakończeniu leczenia.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Ostrzeżenia

Ten produkt leczniczy zawiera paracetamol. Aby uniknąć ryzyka przedawkowania należy sprawdzić czy inne produkty lecznicze (w tym wydawane na receptę i bez recepty), przyjmowane przez pacjenta, nie zawierają paracetamolu.

Nie stosować dawek większych niż zalecane. Podawanie dawek paracetamolu większych niż zalecane niesie ryzyko bardzo ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kliniczne, podmiotowe i przedmiotowe objawy uszkodzenia wątroby (obejmujące nagłe ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) pojawiają się zazwyczaj po jednym do dwóch dni od przedawkowania paracetamolu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3-4 dniach. Leczenie z zastosowaniem antidotum należy wdrożyć tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 4.9).

Paracetamol może powodować ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, które mogą być śmiertelne. Należy poinformować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych i zaprzestaniu stosowania produktu w przypadku wystąpienia wysypki skórnej lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania produktu nie należy spożywać alkoholu ani przyjmować leków zawierających alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby. Nie należy spożywać alkoholu podczas leczenia.

#### Środki ostrożności

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu paracetamolu (patrz punkt 4.2):

- w zaburzeniach czynności wątroby, w tym zespole Gilberta (rodzinnej hiperbilirubinemii),
- w zaburzeniach czynności nerek (patrz punkty 4.2 oraz 5.2),
- w chorobie alkoholowej,
- w przypadku anoreksji, bulimii lub kacheksji,
- u pacjentów przewlekle niedożywionych (z niskimi rezerwami glutationu w wątrobie),
- w odwodnieniu organizmu,
- w przypadku hipowolemii.

Podczas długotrwałego (powyżej 3 miesięcy) stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z przewlekłym bólem głowy, przy stosowaniu co dwa dni lub częściej, może dojść do rozwoju lub nasilenia bólu głowy. Bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków przeciwbólowych (ang. *Medication-Overuse Headache*, MOH) nie należy leczyć przez zwiększanie dawki. W takich przypadkach, w porozumieniu z lekarzem, należy zaprzestać stosowania leków przeciwbólowych.

#### Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt zawiera 412 mg sodu w 1 tabletkę musującej, co odpowiada 21% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Maksymalna dawka dobowego tego produktu leczniczego pokrywa 164,8% zalecanego przez WHO dziennego spożycia sodu. Produkt leczniczy

Effergal jest produktem o dużej zawartości sodu. Należy to szczególnie uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z małą zawartością sodu.

Produkt zawiera 300 mg sorbitolu w każdej tabletkę musującej. Nie stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną produktów leczniczych.

Ze względu na zawartość benzoesu sodu może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczk (zażółcenie skóry i białkówki oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia), których matki stosowały produkt w okresie ciąży.

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

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu równocześnie z inhibitorami MAO oraz w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia tymi lekami ze względu na możliwość wystąpienia stanu pobudzenia i wysokiej gorączki.

Salicylamid może wydłużać czas wydalania paracetamolu.

Równoczesne stosowanie paracetamolu i leków zwiększających metabolizm wątrobowy, takich jak: ziele dziurawca, leki przeciwpadaczkowe, barbiturany, ryfampicyna, może prowadzić do uszkodzenia wątroby, nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu (patrz punkt 4.9).

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania izoniazydu i zydowudyny.

Jednoczesne podawanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

Leki przeciwzakrzepowe: jednoczesne stosowanie paracetamolu z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny, w tym warfaryną, może prowadzić to wystąpienia nieznacznych zmian w wartościach współczynnika INR. W takim przypadku należy zwiększyć częstość monitorowania wartości współczynnika INR w trakcie jednoczesnego stosowania, jak również przez tydzień po odstawieniu paracetamolu.

Jednocześnie podana fenytoina może spowodować zmniejszenie skuteczności paracetamolu i zwiększenie ryzyka toksyczności dla wątroby. Pacjenci leczeni fenytoiną powinni unikać dużych i (lub) przewlekłe stosowanych dawek paracetamolu. Tych pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów hepatotoksyczności.

Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu poprzez hamowanie jego wiązania z kwasem glukuronowym. Podczas jednoczesnego stosowania produktu z probenecydem należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.

Substancje indukujące enzymy: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i substancji indukujących enzymy.

Flukloksacylina: należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania flukloksacyliny z paracetamolem, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru glutationu, takimi jak ciężkie zaburzenia czynności nerek, posocznica, niedożywienie i przewlekły alkoholizm. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu, w celu wykrycia zaburzeń kwasowo-zasadowych, a mianowicie HAGMA.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Paracetamol może wpływać na oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi metodą fosforowolframową oraz oznaczenie stężenia glukozy we krwi metodą oksydazowo-peroksydazową.

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

##### Płodność

Brak dostępnych, wystarczających danych, aby wykazać wpływ paracetamolu na płodność.

##### Ciąża

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad 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 zalecaną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

##### Karmienie piersią

Po podaniu doustnym paracetamol przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Obserwowano występowanie wysypki u noworodków, które są karmione piersią. Paracetamol może być stosowany w okresie karmienia piersią tylko za zgodą lekarza i w indywidualnych przypadkach. Należy zachować ostrożność w czasie stosowania leku w okresie laktacji.

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

Efferalgan nie wpływa na sprawność psychofizyczną.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona jako: rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	reakcja anafilaktyczna (w tym niedociśnienie), wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia serca	bardzo rzadko	częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	rzadko	obniżenie ciśnienia krwi
Zaburzenia żołądka i jelit	nieznana	biegunka, bóle brzucha,
	bardzo rzadko	nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieznana	zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bardzo rzadko	kolka nerkowa, martwica brodawek nerkowych, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	nieznana	trombocytopenia, leukopenia, neutropenia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nieznana	wysypka, rumień, pokrzywka, plamica, ostra uogólniona osutka krostkowa, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
--------------------------------------	----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zgłaszane były bardzo rzadko, wymagające odstawienia leczenia, przypadki reakcji nadwrażliwości: zaczerwienienie skóry, duszność, skurcz oskrzeli, nadmierne pocenie.

#### 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 podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby (obejmującego nagłe ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) dotyczy szczególnie pacjentów w wieku podeszłym, małych dzieci, pacjentów długotrwale niedożywionych, z chorobą alkoholową, chorobami wątroby oraz pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe (równie często występuje przypadkowe zatrucie, jak i przedawkowanie). W tych przypadkach przedawkowanie może mieć nawet skutek śmiertelny.

#### Objawy przedawkowania paracetamolu

Przedawkowanie produktu może spowodować w ciągu kilku – kilkunastu godzin objawy, takie jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, bladość, nadmierną potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia pomimo, że zaczyna się rozwijać uszkodzenie wątroby, objawiające się rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.

Przedawkowanie po przyjęciu paracetamolu w dawce 7,5 g lub więcej w przypadku osób dorosłych lub 140 mg/kg masy ciała u dzieci, powoduje cytolityczne zapalenie wątroby, mogące spowodować pełną i nieodwracalną martwicę, objawiającą się niewydolnością wątroby, kwasicą metaboliczną i encefalopatią wątrobową, która może doprowadzić do śpiączki lub śmierci.

Jednocześnie w ciągu 12-48 godzin po przyjęciu, obserwuje się zwiększone poziomy enzymów wątrobowych (transaminaz AspAT i AlAT), dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny, przy zmniejszonych poziomach protrombiny. Kliniczne objawy uszkodzenia wątroby pojawiają się zazwyczaj po 1-2 dniach od podania produktu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3-4 dniach.

Obserwowano rzadkie przypadki ostrego zapalenia trzustki.

#### Postępowanie przy przedawkowaniu

Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej terapii.

W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub więcej trzeba sprowokować wymioty, jeśli od spożycia nie upłynęło więcej niż godzina i skontaktować się natychmiast z lekarzem. Zaleca się podanie 60-100 g węgla aktywnego doustnie, najlepiej rozmieszanego z wodą.

Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Należy je wykonać przed rozpoczęciem leczenia, możliwie jak najszybciej, ale nie wcześniej niż 4 godziny po przyjęciu paracetamolu. Wysokość tego stężenia w stosunku do czasu, jaki upłynął od spożycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami trzeba prowadzić. Jeśli takie badanie jest niewykonalne, a prawdopodobna dawka paracetamolu była duża, to trzeba wdrożyć bardzo intensywne leczenie odtrutkami: należy podać co najmniej 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie acetylocysteiną (podawaną dożylnie lub doustnie w ciągu 8 godzin po przyjęciu produktu) i (lub) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie są także pożyteczne i po 24 godzinach.

W razie potrzeby należy wdrożyć leczenie objawowe.

Na początku leczenia należy przeprowadzić próby wątrobowe i powtarzać je co 24 godziny. W większości przypadków poziomy transaminaz wracają do normy po upływie 1-2 tygodni z pełnym przywróceniem pierwotnej czynności wątroby. Jednakże w bardzo ciężkich przypadkach może być konieczne przeszczepienie wątroby.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy.  
Kod ATC: N02 BE 01

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. W wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, paracetamol hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Skutkiem tego oddziaływania jest zmniejszenie 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 hamuje agregacji płytek krwi. Paracetamol w mniejszym stopniu niż salicylany podrażnia błonę śluzową żołądka.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Paracetamol ulega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłonięciu po podaniu doustnym. Osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 30-60 minutach.

#### Dystrybucja

Paracetamol szybko przenika do wszystkich tkanek. Stężenia we krwi, ślinie i osoczu są porównywalne. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

#### Metabolizm

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dwa główne szlaki metaboliczne to sprzężanie z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym. Inny szlak metaboliczny, katalizowany przez cytochrom P450 prowadzi do powstawania toksycznego meytabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoiminy), który podczas stosowania zalecanych dawek ulega szybkiej detoksykacji poprzez zredukowany glutation i wydaleniu z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Mechanizm ten ulega szybkiemu wysyceniu w przypadku przyjmowania dawek większych niż zalecane, co może prowadzić do nagromadzenia toksycznego metabolitu i uszkodzenia wątroby.

#### Eliminacja

Wydalane odbywa się głównie z moczem. U dorosłych 90% przyjętej dawki ulega wydaleniu przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (60 - 80%) oraz siarczanami (20 - 30%). Mniej niż 5% przyjętej dawki wydalą się w niezmienionej postaci. Okres półtrwania wynosi około 2 godzin.

## Zmienność patofizjologiczna

Osoby w podeszłym wieku: wydajność procesu sprzęgania nie ulega zmianie, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania. Farmakokinetyka oraz metabolizm paracetamolu u osób w podeszłym wieku jest tylko nieznacznie zmienione. Dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów nie jest zwykle wymagane.

Niewydolność nerek: w przypadku ciężkiej niewydolności nerek okres półtrwania paracetamolu i jego metabolitów jest wydłużony. Dla połączeń z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym wydalanie paracetamolu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek przebiega wolniej niż u zdrowych pacjentów. Podczas stosowania paracetamolu u tych pacjentów minimalny odstęp pomiędzy dawkami wynosi 6 lub 8 godzin zależnie od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby: zaleca się ostrożność podczas stosowania paracetamolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przeciwwskazane jest stosowanie paracetamolu w przypadku stwierdzonej niewyrównanej czynnej choroby wątroby, a szczególnie alkoholowego zapalenia wątroby, kiedy CYP 2E1 ulega indukcji, powoduje zwiększenie powstawania hepatotoksycznych metabolitów paracetamolu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach prowadzonych na szczurach i myszach oceniano efekt działania paracetamolu podawanego w stężeniu 0, 600, 3000 oraz 6000 ppm przez 2 lata. Nie zaobserwowano rakotwórczego działania paracetamolu u samców szczurów ani u samic i samców myszy. Niejednoznaczne oznaki działania rakotwórczego zanotowano u samic szczurów, w oparciu o zwiększone występowanie białaczki z komórek jednojądrzastych.

Porównawcze dane literaturowe dotyczące genotoksyczności oraz działania rakotwórczego paracetamolu pokazały, że efekty genotoksyczne pojawiają się tylko w przypadku stosowania dawek powyżej zalecanych limitów i objawiają się poważnym toksycznym działaniem na wątrobę oraz szpik kostny. Poziom progowy dla działania genotoksycznego nie został osiągnięty przy stosowaniu dawek terapeutycznych paracetamolu. Badania na zwierzętach nie wykazują działania rakotwórczego przy stosowaniu dawek nietoksycznych dla wątroby. Rakotwórcze działanie paracetamolu było obserwowane jedynie w starszych badaniach przy podawaniu bardzo wysokich, cytotoksycznych dawek.

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 bezwodny, sodu wodorowęglan, sodu węglan bezwodny, sorbitol (E420), sodu dokuzynian, powidon, sodu sacharynian, sodu benzoosan (E211).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.



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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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

Tuba polipropylenowa zamykana korkiem (PE) z pochłaniaczem wilgoci, zawierająca 6 tabletek musujących, w tekturowym pudełku.

Opakowanie foliowe Al/PE zawierające 8 tabletek musujących – dwa opakowania po 4 tabletki musujące, w tekturowym pudełku.

Opakowanie foliowe Al/PE zawierające 16 tabletek musujących – cztery opakowania po 4 tabletki musujące, w tekturowym pudełku.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

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

UPSA SAS  
3 rue Joseph Monier  
92500 Rueil-Malmaison  
Francja

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

R/0201

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.02.1993 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.

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

12.2015/01.2019/04.2021/05.2022/.....