

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calpol 6 Plus, 250 mg/5 ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny doustnej zawiera 250 mg paracetamolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 ml zawiesiny zawiera 1894,687 mg sorbitolu (E420) (roztwór 70%), 2,1 g sacharozy, 9,6144 mg glikolu propylenowego (E1520) (składnik aromatów cukrowego i pomarańczowego) oraz alkohol benzylowy i etanol (składniki aromatu pomarańczowego), metylu parahydroksybenzoesan (E218), żółcień pomarańczową (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Gorączka występująca w przebiegu:

- przeziębienia,
- grypy,
- chorób wieku dziecięcego

oraz ból o małym lub umiarkowanym nasileniu, tj.:

- ból głowy,
- ból zęba,
- bóle mięśniowe, stawowe i kostne,
- bóle po zabiegach chirurgicznych i stomatologicznych.

Produkt leczniczy Calpol 6 Plus przeznaczony jest dla dzieci w wieku od 6 lat i dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produktu nie należy rozcieńczać. Przed użyciem wstrząsnąć.

Dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

Wiek dziecka	Dawka	Częstość podawania (w ciągu doby)
6 – 8 lat	5 ml	4 razy
8 – 10 lat	7,5 ml (5 ml + 2,5 ml)	4 razy
10 – 12 lat	10 ml (5 ml + 5 ml)	4 razy

- Nie stosować więcej niż 4 dawki w ciągu doby.
- Pomiędzy dawkami zachować odstęp co najmniej 4 godzin.
- Nie należy stosować produktu dłużej niż przez 3 dni bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą.
- Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dawkowanie u młodzieży w wieku 12 – 16 lat: 10-15 ml do 4 razy na dobę.

Dawkowanie u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 16 lat: 10-20 ml do 4 razy na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

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

- nie stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie stosowania produktu leczniczego Calpol 6 Plus nie należy przyjmować innych leków zawierających paracetamol.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego oraz skonsultować się z lekarzem, jeśli po upływie 3 dni objawy nie ustępują lub nasilają się albo jeśli pojawiają się nowe objawy.

Stosowanie dawek większych niż zalecane (przedawkowanie) może spowodować zagrażające życiu uszkodzenie wątroby. W przypadku przedawkowania należy bezzwłocznie skorzystać z pomocy medycznej. Szybka pomoc medyczna jest szczególnie istotna, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, nawet jeśli nie zaobserwowano żadnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych przedawkowania.

Należy zachować ostrożność stosując paracetamol u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby przed zastosowaniem produktu leczniczego powinni skonsultować się z lekarzem.

Należy zachować ostrożność stosując paracetamol u osób z zaburzeniami czynności nerek.

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

W przypadku pacjentów poddawanych hemodializie można rozważyć podanie uzupełniających dawek produktu w celu utrzymania terapeutycznego stężenia paracetamolu w osoczu (hemodializa może powodować zmniejszenie stężenia paracetamolu w osoczu).

Podczas leczenia paracetamolem nie należy spożywać alkoholu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby. Szczególne ryzyko uszkodzenia wątroby istnieje u osób głodzonych i regularnie pijących alkohol.

U pacjentów przyjmujących paracetamol bardzo rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, takich jak ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP – acute generalized exanthematous pustulosis), zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS – Stevens-Johnson syndrome) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN – toxic epidermal necrolysis). Należy poinformować pacjenta o objawach ciężkich reakcji skórnych. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego w momencie wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej lub innych objawów nadwrażliwości.

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 1894,687 mg sorbitolu (E420) (roztwór 70%) w 5 ml. 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. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

Produkt leczniczy zawiera 2,1 g sacharozy w 5 ml. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować Calpol 6 Plus.

Ze względu na zawartość metylu parahydroksybenzoesu (E218) produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Ze względu na zawartość żółcieni pomarańczowej (E110) produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera 9,6144 mg glikolu propylenowego (E1520) w 5 ml.

Produkt leczniczy zawiera 0,00397 mg alkoholu (etanolu) w 5 ml. Ilość alkoholu w 5 ml tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Produkt leczniczy zawiera 0,0397 mg alkoholu benzyłowego (E1519) w 5 ml. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią powinny skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem produktu leczniczego, gdyż duża ilość alkoholu benzyłowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną). Duże objętości alkoholu benzyłowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 5 ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przyspieszające opróżnianie żołądka (np. metoklopramid) przyspieszają wchłanianie paracetamolu, natomiast leki opóźniające opróżnianie żołądka (np. propantelina) mogą opóźniać wchłanianie paracetamolu.

Równoczesne stosowanie paracetamolu i leków zwiększających metabolizm wątrobowy, tj. niektórych leków nasennych lub przeciwpadaczkowych, np. fenobarbitalu, fenytoiny, karbamazepiny, jak również ryfampicyny, może prowadzić do uszkodzenia wątroby, nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu.

Picie alkoholu podczas leczenia paracetamolem może prowadzić do niewydolności wątroby spowodowanej martwicą komórek wątrobowych.

Stosowanie paracetamolu jednocześnie z zydowudyną (AZT) może nasilać toksyczne działanie zydowudyny na szpik kostny.

Regularne codzienne przyjmowanie paracetamolu może nasilać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych pochodnych kumaryny, dawki przyjmowane sporadycznie nie mają na to istotnego wpływu.

Paracetamol stosowany jednocześnie z inhibitorami MAO może wywołać stan pobudzenia i wysoką temperaturę.

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

Równoczesne podawanie paracetamolu może zwiększać stężenie chloramfenikolu w osoczu krwi.

Równoczesne stosowanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

Przedłużające się równoczesne stosowanie paracetamolu i aspiryny lub innych salicylanów może zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek (jak nefropatia wywołana długotrwałym zażywaniem leków przeciwbólowych, czy martwica brodawek nerkowych).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania paracetamolu u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Ciąża

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że paracetamol nie powoduje 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 możliwie jak najkrótszy czas i jak najrzadziej.

Paracetamol podawany matce w zalecanych dawkach przenika przez łożysko już po 30 minutach od przyjęcia i jest skutecznie metabolizowany przez płód w drodze wiązania z kwasem siarkowym.

Karmienie piersią

Stężenie paracetamolu przenikającego do mleka matki jest niskie (0,1% do 1,85% dawki przyjętej przez matkę). Paracetamol przyjmowany przez matkę w zalecanych dawkach nie stanowi zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Produkt leczniczy można stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią jedynie w przypadkach, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla rozwijającego się płodu lub karmionego piersią dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Calpol 6 Plus nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów

i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli. Częstość występowania określono zgodnie z następującym schematem:

Bardzo rzadko (<1/10 000)

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

Tabela 1. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu według kategorii częstości występowania, oszacowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Rumień trwały
Bardzo rzadko	Pokrzywka
Bardzo rzadko	Wysypka ze świądem
Bardzo rzadko	Wysypka
Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP – acute generalized exanthematous pustulosis), zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS – Stevens-Johnson syndrome) i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (ang. TEN – toxic epidermal necrolysis)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
Badania diagnostyczne	
Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*

* Niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferaz może wystąpić u niektórych pacjentów przyjmujących paracetamol w zalecanych dawkach; zwiększeniu aktywności tego rodzaju nie towarzyszy niewydolność wątroby i zazwyczaj ustępuje ono w trakcie kontynuowania leczenia lub po odstawieniu paracetamolu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

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

W przypadku przyjęcia dawki większej niż zalecana pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, nawet jeśli nie ma żadnych dolegliwości związanych z przedawkowaniem.

U dorosłych i młodzieży hepatotoksyczność może wystąpić po przyjęciu dawki przekraczającej 7,5 do 10 g w czasie 8 godzin lub krótszym. Przypadki śmiertelne mają miejsce rzadko (poniżej 3-4% nieleczonych osób) i były zgłaszane bardzo rzadko w przypadku przedawkowania produktu leczniczego w ilości mniejszej niż 15 g. U dzieci (w wieku poniżej 12 lat) nie stwierdzono związku między ostrym przedawkowaniem leku w ilości mniejszej niż 150 mg/kg a hepatotoksycznością. Do wczesnych objawów przedawkowania potencjalnie toksycznego dla wątroby mogą należeć: jadłowstręt, nudności, wymioty, obfite pocenie się, błądź i ogólne złe samopoczucie. Kliniczne i laboratoryjne dowody na hepatotoksyczność mogą ujawnić się dopiero po 48-72 godzinach od przyjęcia leku.

W przypadku paracetamolu o przedłużonym uwalnianiu właściwym krokiem może okazać się dodatkowe oznaczenie stężenia paracetamolu w surowicy po upływie 4-6 godzin od jego początkowego oznaczenia.

U małych dzieci przypadki ciężkiej toksyczności lub przypadki śmiertelne w wyniku ostrego przedawkowania paracetamolu zdarzały się wyjątkowo rzadko, prawdopodobnie ze względu na różnice w sposobie metabolizowania paracetamolu.

Poniżej podano przypadki kliniczne powiązane z przedawkowaniem paracetamolu, które w takich okolicznościach uznaje się za przewidywane, w tym przypadki śmiertelne spowodowane niewydolnością wątroby o gwałtownym przebiegu lub jej następstwami.

Tabela 2. Działania niepożądane przypisywane przedawkowaniu paracetamolu

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Jadłowstręt
Zaburzenia żołądka i jelit: Wymioty, nudności, dolegliwości brzuszne
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Martwica wątroby, ostra niewydolność wątroby, żółtaczka, powiększenie wątroby, tkliwość wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Błądź, nadmierne pocenie się, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne: Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, podwyższona wartość INR, wydłużony czas protrombinowy, podwyższone stężenie fosforanów we krwi, podwyższone stężenie mleczanu we krwi

Poniżej podano przypadki kliniczne, które są następstwem ostrej niewydolności wątroby i mogą prowadzić do zgonu. Jeżeli występują w przypadku ostrej niewydolności wątroby w związku z przedawkowaniem paracetamolu (dorośli i młodzieź: >7,5 g w ciągu 8 godzin, dzieci w wieku poniżej 12 lat: > 150 mg/kg mc. w ciągu 8 godzin), uważa się je za przewidywane.

Tabela 3. Przewidywane następstwa ostrej niewydolności wątroby w związku z przedawkowaniem paracetamolu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Posocznica, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Uogólnione wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, koagulopatia, małopłytkowość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hipoglikemia, hipofosfatemia, kwasica metaboliczna, kwasica mleczanowa

Zaburzenia układu nerwowego:

Śpiączka (przy znacznym przedawkowaniu paracetamolu lub przedawkowaniu wielu leków),
encefalopatia, obrzęk mózgu

Zaburzenia serca:

Kardiomiopatia

Zaburzenia naczyń:

Niedociśnienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niewydolność oddechowa

Zaburzenia żołądka i jelit:

Zapalenie trzustki, krwotok żołądkowo-jelitowy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Ostra niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niewydolność wielonarządowa

U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) zgłaszano przypadki występowania niedokrwistości hemolitycznej związanej z przedawkowaniem paracetamolu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy.

Kod ATC: N02BE01

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w osoczu paracetamolu podawanego w dawkach terapeutycznych wynosi 1-2,5 godz. Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie. W ok. 3% wydany jest w postaci niezmienionej przez nerki. Wiele jego metabolitów zidentyfikowano u ludzi.

Dwa główne metabolity – pochodne glukuronidowe i siarczanowe są wydane z moczem. Powstający w niewielkiej ilości (ok. 5%) hepatotoksyczny metabolit pośredni

N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPQI) szybko sprzęgany jest ze zredukowanym glutationem i wydany z moczem po koniugacji z cysteiną lub kwasem merkapturowym. Mechanizm ten łatwo ulega wysyceniu. W przypadku przyjęcia dużych dawek paracetamolu zasoby wątrobowego glutationu mogą się wyczerpać, powodując znaczne nagromadzenie toksycznego metabolitu w wątrobie, co może doprowadzić do uszkodzenia hepatocytów, ich martwicy i ostrej niewydolności wątroby.

Po przedawkowaniu ten mechanizm może odpowiadać za martwicę hepatocytów. Całkowity klirens paracetamolu po podaniu pojedynczej dawki (1000 mg iv.) wynosi około 5 ml/min./kg mc.

U zdrowych ochotników około 85-95% dawki jest wydane z moczem w ciągu 24 godzin, głównie w postaci metabolitów.

Mniej niż 4% podanego paracetamolu jest wydane z moczem w postaci niezmienionej.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

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

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

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Okres półtrwania paracetamolu u osób z wyrównaną niewydolnością wątroby jest podobny do oznaczanego u osób zdrowych. W ciężkiej niewydolności wątroby okres półtrwania paracetamolu może wydłużyć się nawet o 75%. Kliniczne znaczenie wydłużenia okresu półtrwania paracetamolu u pacjentów z chorobami wątroby nie jest znane ze względu na brak spodziewanej wówczas kumulacji czy hepatotoksyczności.

Nie obserwowano również w ww. przypadkach zaburzenia sprzęgania z glutationem. Podawanie 4 g paracetamolu na dobę przez 13 dni 20 pacjentom z przewlekłą, wyrównaną niewydolnością wątroby nie spowodowało pogorszenia czynności wątroby. W przypadkach chorób wątroby bez cech niewydolności brak dowodów na to, że paracetamol wywiera szkodliwy wpływ na wątrobę, gdy przestrzegane jest zalecane dawkowanie.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

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

Farmakokinetyka u dzieci

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

W bakteryjnych testach mutagenności paracetamolu wykazano, że paracetamol nie jest mutageny. Jednak w badaniach *in vitro* stwierdzono wyraźny efekt klastogeny w komórkach ssaków poddanych działaniu paracetamolu (3 lub 10 mmol/l przez 2 godz.). Testy mutagenności paracetamolu u ssaków *in vivo* są nieliczne i wykazują sprzeczne wyniki. Dlatego brak jest wystarczającej liczby danych, by określić czy paracetamol wykazuje działanie mutagenne.

Rakotwórczość

Obserwowano zwiększoną częstość występowania niektórych guzów u szczurów i myszy po doustnym stosowaniu paracetamolu. Ilość danych jest jednak niewystarczająca, aby ostatecznie wykazać właściwości rakotwórcze.

Teratogenność

Podczas stosowania paracetamolu w hodowlach szczurzych zarodków, w stężeniach 0,3 mmol/l i większych, przez 48 godzin obserwowano następujące nieprawidłowości: wrodzony, częściowy brak kości pokrywki czaszki, ucisk pęcherzyków ocznych, niekompletne wykształcenie krzywizn ciał zarodków.

Dane te odpowiadają 12 razy dłuższemu czasowi ekspozycji na paracetamol niż obserwowany u ludzi (paracetamol, podczas stosowania zalecanych dawek, jest zwykle eliminowany z krwi w ciągu 4 godzin) oraz stężeniem we krwi dwukrotnie większym niż oznaczane u ludzi (0,15 mmol/l) po podaniu 1,5 g paracetamolu.

Wpływ na płodność

Obserwowano zanik jąder i zaburzenia spermatogenezy u szczurów, którym przez 70 dni codziennie podawano doustnie duże dawki paracetamolu (500 mg/kg masy ciała/dobę). Brak jest danych na temat wpływu paracetamolu na płodność u ludzi.

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

Sacharoza, sorbitol (E420) 70% (niekryształizujący), glicerol (E422), celuloza mikrokryształiczna i karmeloza sodowa, polisorbat 80, metylu parahydroksybenzoesan (E218), aromat cukrowy DA 13780 (zawiera: glikol propylenowy (E1520) oraz alkohol anyżowy), aromat pomarańczowy 510652E (zawiera: alkohol benzylowy (E1519), butylohydroksyanizol (E320), etanol, glikol propylenowy (E1520), cytral, cytronellol, d-limonen, geraniol oraz linalol), żółcień pomarańczowa (E110), woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C, chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml – butelka z oranżowego szkła w tekturowym pudełku z miarką dołączoną do opakowania.

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

McNeil Healthcare (Ireland) Limited
Office 5, 6 & 7, Block 5
High Street, Tallaght
Dublin 24, D24 YK8N
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/7258

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lipiec 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopad 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO