

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APAP dla dzieci FORTE smak malinowy, 40 mg/ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 40 mg paracetamolu.

Pełna strzykawka doustna dozująca (5 ml) zawiera 200 mg paracetamolu.

Pełna strzykawka doustna dozująca (6 ml) zawiera 240 mg paracetamolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml zawiera:

0,68 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E 218)

0,12 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E 216)

500 mg sacharozy

0,195 mg etanolu

6,4 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Lepki płyn o białej lub prawie białej barwie, jednorodnym wyglądzie, charakterystycznym zapachu i smaku malinowym. Odczyn pH 4-6.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy stosowany jest do leczenia bólu o małym i umiarkowanym nasileniu i (lub) gorączki u dzieci od 0 do 12 lat, młodzieży oraz dorosłych (włączając osoby w wieku podeszłym).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

APAP dla dzieci FORTE smak malinowy to produkt leczniczy stosowany do leczenia bólu o małym i umiarkowanym nasileniu i (lub) gorączki u dzieci o masie ciała do 40 kg (w przybliżeniu od 0 miesięcy do 12 lat), młodzieży oraz u dorosłych (włączając osoby w wieku podeszłym).

U dzieci w wieku poniżej 3 miesiąca życia produkt leczniczy stosuje się tylko po zaleceniu lekarza.

Dawkowanie

Szczególnie ważne jest przestrzeganie sposobu dawkowania określonego **masą ciała dziecka** i wybranie odpowiedniej dawki produktu leczniczego w ml zawiesiny doustnej.

Zalecana dawka dobową 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 (co 6 godzin)	Objętość jednorazowej dawki produktu leczniczego APAP dla dzieci FORTE smak malinowy (co 6 godzin)	Dawka dobową	
			mg paracetamolu	Objętość produktu leczniczego APAP dla dzieci FORTE smak malinowy
3 kg (0 miesięcy)	45 mg	1,125 ml	180 mg	4,5 ml
4 kg (1 miesiąc)	60 mg	1,5 ml	240 mg	6 ml
5 kg (2 miesiące)	75 mg	1,875 ml	300 mg	7,5 ml
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 miesięcy)	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 do 25 ml	2460-3000 mg (więcej niż 41 do 50 kg mc.)	61,5-75 ml
			4000 mg (więcej niż 51 kg mc.)	

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 (co 4 godziny)	Objętość jednorazowej dawki produktu leczniczego APAP dla dzieci FORTE smak malinowy (co 4 godziny)	Dawka dobową	
			mg paracetamolu	Objętość produktu leczniczego APAP dla dzieci FORTE smak malinowy
3 kg (0 miesięcy)	30 mg	0,75 ml	180 mg	4,5 ml
4 kg (1 miesiąc)	40 mg	1,0 ml	240 mg	6 ml
5 kg (2 miesiące)	50 mg	1,25 ml	300 mg	7,5 ml
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 miesięcy)	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 mc.)	61,5-75 ml
			4000 mg (więcej niż 51 kg mc.)	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 4 godzin.

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Butelkę należy dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

Dokładną ilość produktu leczniczego APAP dla dzieci FORTE smak malinowy należy podawać przy użyciu doustnej strzykawki dozującej dołączonej do opakowania. Doustną strzykawkę dozującą po użyciu należy kilkakrotnie ręcznie opłukać aż po jej wylot (wypełniając ją wodą).

APAP dla dzieci FORTE smak malinowy jest produktem leczniczym gotowym i może być przyjmowany wraz z jedzeniem i napojami. Spożywanie jedzenia nie wykazało wpływu na skuteczność produktu leczniczego, jednak przyjmowanie tego produktu leczniczego po posiłku może opóźnić wystąpienie efektów jego działania.

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 7 kg (6 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, młodzieży i dorosłych można rozważyć użycie innych postaci farmaceutycznych paracetamolu, jako bardziej właściwe.

Czas stosowania

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

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 produktu leczniczego.

Osoby w podeszłym wieku: zgodnie z danymi farmakokinetycznymi dawkowanie nie wymaga zmian. Należy jednak pamiętać, że tacy pacjenci są bardziej podatni na wystąpienie niewydolności 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. Przedłużone przyjmowanie z wyjątkiem stosowania pod nadzorem lekarza, może być szkodliwe.

Należy poinformować pacjenta/opiekuna, aby nie przyjmował jednocześnie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol ze względu na ryzyko przedawkowania. Przyjmowanie wielokrotnych dawek dobowych w pojedynczej dawce może spowodować nieodwracalne uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9); w takim przypadku nie występuje utrata przytomności. Należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną, nawet jeśli samopoczucie pacjenta jest dobre.

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, 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 długotrwałym 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.

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z astmą wrażliwych 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.

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 lub z innymi źródłami 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.

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 (ważne informacje) dotyczące substancji pomocniczych o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera sacharozę. Nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zaburzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy. Dawki większe niż 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 metylu parahydroksybenzoesan (E 218) oraz propylu parahydroksybenzoesan (E 216). Mogą one powodować reakcje alergiczne (także opóźnione).

Ten produkt leczniczy zawiera 0,195 mg etanolu w każdym 1 ml co jest równoważne 4,875 mg/25 ml (największa jednorazowa dawka). Ilość etanolu w 25 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 mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 25 ml (największa jednorazowa dawka), to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy zawiera 6,4 mg glikolu propylenowego w każdym 1 ml co odpowiada 160 mg na 25 ml (największa jednorazowa dawka). Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

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, leki przeciwpadaczkowe**, itp.) może powodować reakcje hepatotoksyczne, zwłaszcza, gdy stosowane są wysokie dawki paracetamolu.

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).

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

Jednoczesne stosowanie paracetamolu 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)	Obniżają wchłanianie paracetamolu, z możliwym zahamowaniem jego skuteczności poprzez zmniejszenie tempa opróżniania żołądka.
Hormonalne środki antykoncepcyjne/estrogeny	Obniżają stężenie paracetamolu w osoczu z możliwym zahamowaniem jego skuteczności przez możliwą indukcję jego metabolizmu.
Leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital, metylfenobarbital, prymidon)	Zmniejszają biodostępność paracetamolu jak i nasilają hepatotoksyczność w przypadku przedawkowania poprzez indukowanie metabolizmu wątrobowego.
Węgiel aktywowany	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 domeperydon	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.
Żywnice jonowymiennie (kolestyramina)	Zmniejszają wchłanianie paracetamolu, z możliwym zahamowaniem jego skuteczności poprzez adsorpcję paracetamolu w jelicie.
Ryfampicyna	Zwiększa klirens paracetamolu i tworzenie jego hepatotoksycznych metabolitów wyniku możliwej indukcji jego metabolizmu w wątrobie.

Poniżej niektóre z potencjalnie najbardziej znaczących interakcji wpływające 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.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych (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 długotrwałe 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 nitroazonaftolowy. 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 paraaminobenzoowego (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 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.

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 zgodnie z konwencją MedDRA dotyczącą częstości: 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, zaparcie.

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.
- Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- Niezbyt często: działanie nefrotoksyczne. Nie było ono opisywane w przypadku stosowania dawek terapeutycznych, za wyjątkiem jako wynik przedłużonego podawania.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- Częstość nieznana: kwasica metaboliczna z dużą luką anionową.

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol, obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową (patrz punkt 4.4). 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

Faks: +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 10g 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, głodzenie, 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 złe 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, hipoglikemia, 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 aktywowany zatrzyma wchłanianie odtrutki podanej doustnie).

Jako że ilość przyjętego paracetamolu jest zazwyczaj nieznana, niemiarodajna 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). Właściwą terapię z użyciem odtrutki, acetylocysteiny, należy wdrożyć jak najszybciej (nie należy 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 hipoglikemii.

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 słabe działanie przeciwzapalne. 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. Uważa 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 sprzęgania w kwasem glukuronowym oraz z kwasem siarkowym może zostać przekroczona, co skutkuje zwiększeniem metabolizmu paracetamolu innymi drogami.

Leki prawdopodobnie wpływające na ten proces metaboliczny (jak na przykład: acetylocysteina, cysteina, merkaptamina) badano 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 uszkodzeniami wątroby. 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 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 (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Guma ksantan

Woda oczyszczona

Aromat malinowy (23688A):

Substancje smakowe

Preparaty aromatyczne

Naturalne substancje aromatyczne

Glikol propylenowy (E-1520)

Etanol

Aromat śmietankowy (63.3626):

Substancje smakowe

Preparaty aromatyczne

Glikol propylenowy (E-1520)

Glicerol (E-422)

Etanol

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

Butelka z oranżowego szkła typu III z zakrętką PPH/HDPE z korkiem z LDPE i z pierścieniem gwarancyjnym z LDPE, zabezpieczającą przed dostępem dzieci, oraz ze strzykawką doustną z LDPE/PS o pojemności 5 ml z podziałką co 0,25 ml, w tekturowym pudełku.

Butelka z oranżowego szkła typu III z zakrętką PP z pierścieniem gwarancyjnym z PP, zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z łącznikiem z LDPE do strzykawki doustnej oraz ze strzykawką doustną z LDPE/PS o pojemności 6 ml z podziałką co 0,25 ml, w tekturowym pudełku.

Butelka zawiera 85 ml zawiesiny doustnej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystane leki oraz materiały odpadowe powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymogami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

US Pharmacia Sp. z o.o.
ul. Ziębicka 40
50-507 Wrocław

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26346

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02-04-2021 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO