CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APAP dla dzieci FORTE 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.

Substancje pomocnicze ze znanym efektem:
Zawiera 0,68 mg/ml parahydroksybenzoesanu metylu (E218), 0,12 mg/ml parahydroksybenzoesanu propylu (E216) i 500 mg/ml sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Lepki, biały do prawie biały roztwór o jednorodnym wyglądzie i pomarańczowym smaku.
Odczyn pH pomiędzy 5-6.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek stosowany do krótkotrwałego, objawowego leczenia bólu o lekkim i umiarkowanym nasileniu (ból głowy, ból zęba, bole menstruacyjne) i/lub gorączki (wysokiej temperatury).

APAP dla dzieci FORTE to lek stosowany do leczenia bólu o lekkim i umiarkowanym nasileniu i/lub gorączki u dzieci (starszych niż 3 miesiące), dzieci i dorosłych (włączając osoby w wieku podeszłym)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

APAP dla dzieci FORTE to lek stosowany do leczenia bólu o lekkim i umiarkowanym nasileniu i/lub gorączki u dzieci (starszych niż 3 miesiące), dzieci i dorosłych (włączając osoby w wieku podeszłym). U dzieci poniżej 3 miesiąca życia tylko po zaleceniu lekarza.

Szczególnie ważne jest przestrzegania sposobu dawkowania określonego masą ciała dziecka i wybranie odpowiedniej objętości leku w ml zawiesiny doustnej. Informacja o wieku dziecka w obrębie każdej grupy wiekowej jest tylko orientacyjna.

Zalecana dawka dobowa paracetamolu to około 60 mg/kg/dzień podzielone na 4 lub 6 dawek dziennie, 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	Jednorazowa dawka paracetamolu (co 6 godzin)	Objętość jednorazowej dawki leku APAP dla dzieci FORTE (co 6 godzin)	Maksymalna dawka dobowa	
			mg paracetamolu	Objętość leku APAP dla dzieci FORTE
Do 7 kg	Do 100 mg	Do 2.5 ml	400 mg	10 ml
8 do 10 kg	120 do 150 mg	3 do 3.75 ml	600 mg	15 ml
11 do 15 kg	165 do 225 mg	4 do 5.5 ml	900 mg	22.5 ml
16 do 22 kg	240 do 330 mg	6 do 8.25 ml	1320 mg	33 ml
23 do 30 kg	345 do 450 mg	8.5 do 11.25 ml	1800 mg	45 ml
31 do 40 kg	465 do 600 mg	11.5 do 15 ml	2400 mg	60 ml
Więcej niż 41 kg	615 do 1000 mg	15.25 do 25 ml	3000 mg (do 50 kg)	75 ml
			4000 mg (więcej niż 51 kg)	100 ml

5 ml zawiesiny doustnej = 200 mg paracetamolu

Inaczej ta doustna zawiesina może być podawana w sposób następujący:

Wiek dziecka	Objętość dawki	Jak często (w ciągu 24 godzin)
3 – 6 miesięcy	1.5 ml	4 razy
6 – 24 miesięcy	3 ml	4 razy
2 – 3 lat	4.5 ml	4 razy
4 – 6 lat	6 ml	4 razy
7 – 9 lat	9 ml	4 razy
10 – 12 lat	12.5 ml	4 razy

Przy powyższym schemacie dawkowanie odstęp pomiędzy dwoma dawkami powinien wynosić minimum 6 godzin.
Nie wolno przekraczać maksymalnej dawki dobowej z powodu ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Butelka powinna zostać dobrze wstrząśnięta przez użyciem.
Dokładna ilość leku APAP dla dzieci FORTE powinna być podana przy użyciu doustnej strzykawki dozującej dołączonej do opakowania. Doustną strzykawkę dozującą po użyciu powinno się kilkukrotnie 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/opiekunowi powinien zostać polecony kontakt z lekarzem (patrz punkt 4.4.).

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 7 kg (6 miesiąc życia) powinno się rozważyć podawanie czopków, jeśli są dostępne i podawanie tej formy farmaceutycznej nie jest niemożliwe ze względów klinicznych (np. biegunka).

U dzieci o masie ciała większej niż 41 kg (starsze niż 12 lat), ludzi młodych i dorosłych inne formy podawania paracetamolu mogą zostać rozważone, jako bardziej właściwe.

APAP dla dzieci FORTE jest lekiem gotowym i może być przyjmowany wraz z jedzeniem i napojami. Spożywanie jedzenia nie wykazało wpływu na efektywność 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) dobowa dawka efektywna nie powinna przekraczać 60 mg/kg/dzień (do maksimum 2 g/dzień).

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 leku.

Osoby starsze: zgodnie z danymi farmakokinetycznymi dawkowanie nie wymaga zmian. Należy jednak pamiętać, iż tacy pacjenci są bardziej podatni na sytuacje 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. 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, 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 glukozo-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 dobowa 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 astma wrażliwych na kwas acetylosalicylowy, ponieważ obserwowano łagodne reakcje skurczu oskrzeli po paracetamolu (reakcja krzyżowa).

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

<u>Populacja pediatryczna</u>
U dzieci i młodzieży leczonej dawką paracetamolu 60 mg/kg mc. Na dobę, jednoczesne stosowanie innych produktów przeciwgorączkowych nie jest uzasadnione, z wyjątkiem przypadków nieskuteczności.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników leku APAP dla dzieci FORTE
Zawiera sacharozę. Nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zaburzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy. 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.

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

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 wyższe dawki paracetamolu.

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

Jednoczesne stosowanie paracetamol z:	**Możliwe działania uboczne:**
Alkohol etylowy	Nasila toksyczność paracetamolu, najprawdopodobniej przez indukowanie wątrobowego tworzenia hepatotoksycznych metabolitów paracetamolu(patrz punkt 4.4)
Leki antychilinergiczne (glikopironium, propantelina)	Obniżają wchłanianie paracetamolu, z możliwym zahamowanej jego efektywności poprzez zmniejszenie tempa opróżniania żołądka.
Hormonalne środki antykoncepcyjne/estrogeny	Obniżają stężenie paracetamolu w osoczu z możliwym zahamowaniem jego efektywności 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 aktywowany	Zmniejsza wchłanianie paracetamolu, gdy jest przyjęty szybko po lub w za dużej dawce.
Izoniazyd	Zmniejszenie klirensu paracetamolu, z możliwym nasileniem jego aktywności i/lub toksyczności poprzez zahamowanie jego metabolizmu w wątrobie.
Metoklopramid i domeperidon	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.
Żywice jonowymienne (cholestyramina)	Zmniejszają wchłanianie paracetamolu, z możliwym zahamowaniem jego efektywności 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 uboczne:**
Dosutne antykoagulanty (acenokumarol, warfaryna)	Działanie przeciwzakrzepowe może być nasilone, poprzez hamujący wpływ na wątrobową produkcję czynników krzepnięcia. Jednak, z powodu najwyraźniej niskiego klinicznego znaczenia tej interakcji u większości pacjentów, inna terapia przeciwbólowa przy użyciu salicylanów jest rozważana u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. 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 możliwy wzrost toksyczności zydowudyny (neutropenia, hepatotoksyczność) był opisywany w pojedynczych przypadkach, wydaje się, że nie ma interakcji tylu kinetycznego pomiędzy tymi dwoma lekami.

Interakcje z badaniami diagnostycznymi:

Paracetamol może wpływać na wyniki następujących oznaczeń:	**Możliwe efekty:**
Krew	Wzrost (biologiczny) aminotransferaz (AlAT i AspAT), fosfatazy zasadowej, amoniaku, bilirubiny, kreatyniny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i mocznika; wzrost (interferencja z badaniem) poziomu glukozy, teofiliny oraz kwasu moczowego. Wzrost time czasu protrombinowego (u pacjentów stosujących przewlekłe leczenie warfaryną, jednak bez znaczenia klinicznego). Obniżenie poziomu glukozy (interferencja z badaniem) oznaczanej przy użyciu metody oksydaza-peroksydaza.
Mocz	Może wystąpić fałszywy wzrost metadrenaliny oraz kwasu moczowego.
Mocz oznaczenia kwasem 5-hydroksyindolooctowym (5-HIAA)	Paracetamol może powodować fałszywie pozytywne wyniki oceny jakościowej testów przesiewowych wykorzystujących odczynnik nitrozonaftolowy. Test ilościowy jest niezaburzony.
Test bentiromidowy do oceny dysfunkcji	Paracetamol, podobnie jak bentiromid, jest

trzustki	także metabolizowany do arylaminy, i w ten sposób ujawniona ilość odzyskanego kwasu paraaminobenzoesowego (PABA) wzrasta; zaleca się przerwanie leczenia paracetamolem na co najmniej trzy dni przed podaniem bentiromidu

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dane z badań epidemiologicznych dotyczących doustnego stosowania paracetamolu w dawkach terapeutycznych nie wskazują na niepożądane działania w ciąży lub na zdrowie płodu lub noworodka. Dane prospektywne dotyczące przedawkowania podczas ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad rozwojowych. Badania dotyczące wpływu na reprodukcję po podaniu doustnym nie wykazały żadnych oznak występowania wad rozwojowych ani fetotoksyczności (patrz punkt 5.3).
Paracetamol jest uważany za bezpieczny w zwykłych dawkach terapeutycznych do krótkoterminowego stosowania i może być stosowany podczas ciąży po ocenie stosunku korzyści i ryzyka.

W trakcie ciąży paracetamol nie powinien być przyjmowany przez długi czas, w wysokich dawkach czy 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 obsługiwania maszyn

Paracetamol nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 opisany w następującej częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do ≤1/100); rzadko (≥1/10,000 do ≤1/1,000); bardzo rzadko (≤1/10,000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego:
- 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, z.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Biologiczne objawy hepatotoksyczności mogą zostać zaobserwowane poprzez wzrost poziomu transaminaz po terapii wysokimi dawkami paracetamolu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
- Rzadko: alergiczne zapalenie skóry, włączając reakcje nadwrażliwości (mianowicie pokrzywka, świąd), rumień i obrzęk naczynioruchowy.

- Niezbyt często: skutki nefrotoksyczne. Nie były one opisywane w przypadku stosowania dawek terapeutycznych, za wyjątkiem, jako wynik przedłużonego podawania.

Biologiczne objawy hepatotoksyczności mogą zostać zaobserwowane poprzez wzrost poziomu transaminaz po terapii wysokimi dawkami acetaminofenu.

4.9 Przedawkowanie

Przyjęcie wysokich 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 podwyższoną podatność na rozwój hepatotoksyczności.

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

Czynniki ryzyka:
Jeśli pacjent

a) jest długotrwale leczony karbamazepiną, fenobarbitalem, 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, infekcja HIV, wygłodzenie, wyniszczenie

Następujące objawy przedawkowania paracetamolu mogą wystąpić:
- W fazie I, która trwa 12 do 14 godzin po przedawkowaniu, pacjenci mogą, często, przejawiać bladość, nudności, wymioty, potliwość, senność i złe samopoczucie.
- W fazie II, po 24 do 48 godzin, jest obserwowana subiektywna poprawa objawów, lecz pierwsze oznaki uszkodzenia wątroby zaczynają się pojawiać: lekki ból brzucha, powiększenie wątroby, wzrost poziomów aminotransferaz oraz bilirubiny, wydłużony czas protrombinowy oraz skąpomocz.
- W fazie III, po 48 godzinach, poziom aminotransferaz osiąga maksimum, z żółtaczką, zaburzenia krzepnięcia krwi, hypoglikemia, rozwój śpiączki wątrobowej.

Donoszono o występowaniu arytmii serca.

U dorosłych hepatotoksyczność może wystąpić po spożyciu dawki pojedynczej 10-15 g (150-250 mg/kg) paracetamolu; dawki 20-25 g lub wyższe są potencjalnie śmiertelne.
Przypadki śmiertelne są rzadkie przy dawkach mniejszych niż 15 g paracetamolu.

Leczenie:
Właściwa kontrola przedawkowania paracetamolu wymaga natychmiastowego leczenia.
Pomimo braków wczesnych objawów, pacjenci powinni zostać zabrani na ostry dyżur do szpitala w celu natychmiastowego leczenia.

Natychmiastowe leczenie w przypadku przedawkowania paracetamolu polega na opróżnieniu żołądka poprzez jego odessanie lub płukanie oraz podanie węgla aktywowanego (tylko jeśli antidotum jest podawane dożylnie,, gdyż węgiel aktywowany zatrzyma wchłanianie antidotum podanego doustnie), kiedy zatrucie zdarzyło się mniej niż 4 godziny temu i w dawce równej lub większej niż 10 g.

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). Właściwa terapia z antidotum, acetylocysteiną, powinna zostać podana jak najszybciej (nie powinno sie 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 dwynastniczej 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: 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 regulacji ciepła 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 ciągu10 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 ciele jest sprzęgane głównie z kwasem glukuronowym, rzadziej z kwasem siarkowym. Mała ilość paracetamolu jest deacetylowana, najpewniej do p-aminofenolu, który powoduje methemoglobinemie.
Wyniki badań przeprowadzonych in vitro i na zwierzętach potwierdzają, iż małe ilości paracetamolu są metabolizowane przez mikrosomowy enzym cytochrom P-450, dający aktywny metabolit pośredni, który jest w większości metabolizowany poprzez drogę sprzęgania z glutationem i ostatecznie wydzielony z moczem w 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 wysokich dawkach wydajność drogi metabolicznej sprzęgania 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 antidota hepatotoksyczności wywołanej przez paracetamol.

Wydalanie:
Okres półtrwania paracetamolu w osoczu wynosi 1,25 – 3 godziny. Okres półtrwania w osoczu może yć 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 formie wolnej lub sprzężonej w ciągu 24 godzin po przyjęciu. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek podanie paracetamolu może skutkować nagromadzeniem paracetamolu sprzężonego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na myszach i szczurach wykazały potencjał genotoksyczny i kancerogenny (guzy wątroby i pęcherza) paracetamolu podawanego w dawkach hepatatoksycznych. Jednak uważa się, że ta genotoksyczna i kancerogenna aktywność jest związana ze zmianami metabolizmu paracetamolu, gdy ten jest podawany w wysokich dawkach/wysokim stężeniu i nie powoduje ryzyka dla stosowania klinicznego.
W dawkach niehepatotoksycznych paracetamol nie był teratogenny u myszy oraz nie powodował anomalii w rozwoju wewnątrzmacicznym u szczurów. Wysokie dawki

paracetamolu podane doustnie wpływają niekorzystnie na spermatogenezę oraz powodują atrofię jąder.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Cytrynian sodu
Sacharoza
Parahydroksybenzoesan metylu (E218)
Parahydroksybenzoesan propylu (E216)
Guma ksantan
Woda oczyszczona
Aromat pomarańczowy:
Aromaty naturalne
Aromaty sztuczne
alkohol etylowy
Butylohydroksyanizol (E320)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata dla nieotwartej butelki.
Zawiesina doustna powinna zostać zużyta w ciągu 6 miesięcy od pierwszego otworzenia butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zabezpieczenia przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

85 ml zawiesiny doustnej w bursztynowej, szklanej butelce (typ III) z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci w opakowaniu tekturowym zawierającym także 5 ml dozującą strzykawkę doustną z podziałką co 0,25 ml.

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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21719

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

2014-02-28

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2016-05-13