

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apenal, 100 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 100 mg paracetamolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glikol propylenowy (E 1520) w ilości 7,64 mg w 1 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Gęsty, lepki, klarowny roztwór o bardzo lekko różowym zabarwieniu i truskawkowym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe gorączki trwającej nie dłużej niż 3 dni oraz bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci

Apenal jest przeznaczony dla dzieci o masie ciała do 32 kg (w przybliżeniu od 0 miesięcy do 10 lat). Należy koniecznie **stosować się do dawkowania określonego na podstawie masy ciała dziecka** i w ten sposób określić odpowiednią dawkę wyrażoną w ml roztworu doustnego. Przybliżony wiek ustalony na podstawie masy ciała jest podany informacyjnie.

Zalecana dawka dobową paracetamolu wynosi około 60 mg/kg mc./dobę, która podawana jest w 4 lub 6 dawkach na dobę, np. **15 mg/kg mc. co 6 godzin** lub **10 mg/kg mc. co 4 godziny**.

Aby podać dawkę **15 mg/kg mc. co 6 godzin**, należy stosować się do poniższych instrukcji:

Do 4 kg (0 do 3 miesięcy): 0,6 ml (co odpowiada 60 mg paracetamolu)

Do 7 kg (4 do 8 miesięcy): 1,0 ml (co odpowiada 100 mg paracetamolu)

Do 8 kg (9 do 11 miesięcy): 1,2 ml (co odpowiada 120 mg paracetamolu)

Do 10,5 kg (12 do 23 miesięcy): 1,6 ml (co odpowiada 160 mg paracetamolu)

Do 13 kg (2 do 3 lat): 2,0 ml (co odpowiada 200 mg paracetamolu)

Do 18,5 kg (4 do 5 lat): 2,8 ml (co odpowiada 280 mg paracetamolu)

Do 24 kg (6 do 8 lat): 3,6 ml (co odpowiada 360 mg paracetamolu)

Do 32 kg (9 do 10 lat): 4,8 ml (co odpowiada 480 mg paracetamolu)

Dawka może być powtarzana co 6 godzin.

Jeżeli pożądane działanie nie zostanie osiągnięte w ciągu 3 - 4 godzin, produkt leczniczy może być podawany co 4 godziny. W takim przypadku należy podawać dawkę **10 mg/kg mc.**

U niemowląt o masie ciała poniżej 7 kg (do 6 miesiąca życia) zaleca się stosowanie czopków (jeżeli są dostępne), poza przypadkami, w których podanie tej postaci farmaceutycznej jest niemożliwe z przyczyn klinicznych (np. biegunka).

U dzieci w wieku poniżej 3 lat paracetamol powinien być stosowany wyłącznie z zalecenia lekarza.

Maksymalna zalecana dawka

Dawka całkowita paracetamolu nie powinna być większa niż 80 mg/kg mc. na dobę u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg. Patrz punkt 4.4.

Częstość podawania

Systematyczne podawanie produktu leczniczego pozwala uniknąć bólu lub wahań temperatury ciała.

U dzieci, podawanie produktu leczniczego powinno odbywać się w stałych odstępach czasu,

włączając w to godziny nocne, najlepiej co 6 godzin, ale zachowując przerwy pomiędzy dawkami nie krótsze niż 4 godziny.

Niewydolność nerek

W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min należy zwiększyć minimalną przerwę pomiędzy 2 kolejnymi dawkami produktu leczniczego, która powinna wynosić 8 godzin. U pacjentów z klirensiem kreatyniny 10–50 ml/min, odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić co najmniej 6 godzin.

Niewydolność wątroby

W przypadku niewydolności wątroby zalecane jest zmniejszenie dawki i wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

U dzieci w wieku **poniżej 3 lat**, zaleca się podawanie roztworu doustnego z wykorzystaniem pipetki (2 ml) dołączonej do opakowania 30 ml.

U dzieci w wieku **powyżej 3 lat**, zaleca się podawanie roztworu doustnego z wykorzystaniem strzykawki doustnej (5 ml) dołączonej do opakowania 60 ml.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku przedawkowania, ze względu na nieprzemijające uszkodzenia wątroby należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (patrz punkt 4.9).

Długotrwałe lub częste stosowanie produktu nie jest zalecane. Należy poinformować pacjenta, aby nie przyjmował jednocześnie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol. Przyjęcie na raz wielokrotności dawki dobowej może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby. W takim przypadku nie dochodzi do utraty przytomności, lecz konieczna jest natychmiastowa pomoc medyczna.

Długotrwałe stosowanie bez nadzoru lekarza może być szkodliwe.

Dawka całkowita paracetamolu nie powinna być większa niż 80 mg/kg mc. na dobę u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg i 3 g na dobę dla dorosłych oraz dzieci o masie ciała 41 do 50 kg (patrz punkt 4.9).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Paracetamol powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności w przypadku:

- przewlekłego niedożywienia (niewielkie zapasy glutationu wątrobowego)
- masy ciała < 50 kg
- lekkiej do umiarkowanej niewydolności wątroby (w tym zespołu Gilberta)
- ciężkiej niewydolności wątroby (> 9 wg skali Child-Pugh)
- ostrej niewydolności wątroby
- równoczesnego stosowania produktów wpływających na czynność wątroby
- przewlekłej choroby alkoholowej
- ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min, patrz punkt 4.2)
- zaburzenia czynności nerek
- ciężkiej niewydolności serca
- chorób płuc
- niedokrwistości
- niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej
- odwodnienia.

U dzieci leczonych paracetamolem w dawce 60 mg/kg mc na dobę, jednoczesne podawanie innych leków przeciwgorączkowych jest nieuzasadnione, poza przypadkami, w których dotychczasowa terapia nie przynosi rezultatów.

W przypadku nawracającej gorączki, wysokiej gorączki (>39 °C), objawów infekcji wtórnej lub utrzymywania się objawów przez ponad 3 dni, lekarz powinien ponownie dokonać klinicznej oceny zastosowanego leczenia.

Jeżeli ból utrzymuje się dłużej niż 3 dni lub gorączka trwa ponad 3 dni, nastąpi pogorszenie lub pojawiają się inne objawy, należy przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem.

Należy zachować ostrożność u astmatyków z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, gdyż opisywano u tych pacjentów reakcje typu bronchospastycznego o łagodnym nasileniu przy stosowaniu paracetamolu (reakcja krzyżowa). Opisane objawy występowały jedynie u 5% badanych osób.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

Produkt może wywoływać objawy astmy, szczególnie u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 7,64 mg glikolu propylenowego (E 1520) w 1 ml. Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie i w związku z tym może oddziaływać z innymi produktami leczniczymi, które wykorzystują te same szlaki metaboliczne lub które są zdolne do hamowania, lub indukcji tych szlaków. Niektóre z metabolitów wykazują właściwości hepatotoksyczne i w związku z tym, równoczesne podawanie silnych induktorów enzymów

(**ryfampicyna**, niektóre **leki przeciwdrgawkowe** itp.) może wywoływać reakcje hepatotoksyczne, szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek paracetamolu.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt. 4.4).

Wybrane, najważniejsze interakcje zostały opisane poniżej:

- **Alkohol etylowy:** zwiększa toksyczność paracetamolu, prawdopodobnie poprzez indukcję wytwarzania hepatotoksycznych pochodnych paracetamolu w wątrobie;
- **Doustne produkty przeciwzakrzepowe (acenokumarol, warfaryna):** prawdopodobnie nasilają działanie przeciwzakrzepowe, poprzez hamowanie wytwarzania czynników krzepnięcia w wątrobie. Pomimo, że interakcje te wydają się mieć małe znaczenie kliniczne, paracetamol może być alternatywą dla salicylanów u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe. Niezależnie od tego, dawka powinna być tak mała, a czas trwania leczenia tak krótki, jak to możliwe, wraz z okresowymi badaniami poziomu INR;
- **Leki przeciwocholinergiczne (glikopironium, propantelina):** zmniejszają wchłanianie paracetamolu, z możliwym hamowaniem jego działania poprzez zmniejszenie szybkości opróżniania żołądka;
- **Hormonalne środki antykoncepcyjne/estrogeny:** zmniejszają stężenie paracetamolu w osoczu, z możliwym hamowaniem jego działania, prawdopodobnie poprzez indukcję jego metabolizmu;
- **Leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital, metylofenobarbital, prymidon):** zmniejszają biodostępność paracetamolu, jak również podwyższają hepatotoksyczność przy przedawkowaniu, poprzez indukcję metabolizmu w wątrobie;
- **Węgiel aktywowany:** zmniejsza wchłanianie paracetamolu, jeżeli zostanie podany w krótkim czasie po przedawkowaniu;
- **Chloramfenikol:** zwiększenie toksyczności chloramfenikolu, prawdopodobnie poprzez hamowanie jego metabolizmu w wątrobie;
- **Izoniazyd:** zmniejszenie klirensu paracetamolu, z możliwym nasileniem jego działania i (lub) toksyczności, poprzez hamowanie jego metabolizmu w wątrobie;
- **Lamotrygina:** zmniejszenie biodostępności lamotryginy, z możliwym zmniejszeniem skuteczności jej działania, w związku z możliwą indukcją jej metabolizmu w wątrobie;
- **Metoklopramid i domperidon:** wzmożone wchłanianie paracetamolu w jelicie cienkim, w związku z wpływem wyżej wymienionych leków na proces opróżniania żołądka;
- **Probenecyd:** wydłuża okres półtrwania paracetamolu w osoczu, poprzez zmniejszenie szybkości rozpadu oraz wydzielania z moczem jego metabolitów;
- **Propranolol:** zwiększa stężenie paracetamolu w osoczu, prawdopodobnie poprzez hamowanie jego metabolizmu w wątrobie;
- **Żywyce jonowymienne (cholestyramina):** zmniejszają wchłanianie paracetamolu, z możliwym hamowaniem jego skuteczności w związku ze wchłanianiem paracetamolu w jelicie;
- **Ryfampicyna:** zwiększa klirens paracetamolu i tworzenie jego metabolitów o właściwościach hepatotoksycznych w związku z prawdopodobną indukcją jego metabolizmu w wątrobie;
- **Zydowudyna:** pomimo opisanego, w pojedynczych przypadkach, wzrostu toksyczności zydowudyny (neutropenia, hepatotoksyczność), wydaje się, że nie występuje żadna interakcja typu kinetycznego pomiędzy tymi dwoma lekami.

Interakcje z testami diagnostycznymi

Paracetamol może wpływać na wartości następujących badań diagnostycznych:

- **Krew:** zwiększenie (biologiczne) aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT), alkalicznej fosfatazy, amoniaku, bilirubiny, kreatyniny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i mocznika; wzrost (interferencja z testem) poziomu glukozy, teofiliny i kwasu moczowego; wzrost czasu protrombinowego (u pacjentów na terapii podtrzymującej z wykorzystaniem warfaryny, ale jest to nieistotne z klinicznego punktu widzenia); obniżenie (interferencja z testem) stężenia glukozy przy wykorzystaniu metody oksydazy-peroksydazy;

- Mocz: może pojawić się fałszywe zwiększenie stężenia metadrenaliny i kwasu moczowego;
- Test z wykorzystaniem bentyromidu stosowany w ocenie niewydolności trzustki: w związku z tym, iż paracetamol, podobnie jak bentyromid, jest metabolizowany do aryloaminy, obserwuje się podwyższoną ilość odzyskanego kwasu p-aminobenzoowego (PABA); zaleca się przerwanie stosowania paracetamolu przynajmniej trzy dni przed podaniem bentyromidu;
- Oznaczanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu: paracetamol może być przyczyną uzyskiwania fałszywie pozytywnych wyników w jakościowym badaniu z wykorzystaniem odczynnika nitrozonafolu. Lek nie wpływa na wyniki testu ilościowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z dużej liczby zastosowań paracetamolu w czasie ciąży wskazują, że nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne.

Paracetamol może być stosowany w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

W czasie ciąży nie należy stosować paracetamolu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, ponieważ bezpieczeństwo stosowania w takim przypadku nie zostało udowodnione.

Karmienie piersią

Paracetamol przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach, w dawkach leczniczych paracetamolu nie przewiduje się ich wpływu na organizm noworodków. W czasie karmienia piersią można stosować dawki lecznicze tego produktu leczniczego.

Płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paracetamol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W obrębie każdej grupy układów narządów działania niepożądane zostały wymienione według następującej klasyfikacji:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: Małopłytkowość, agranulocytoza, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko: Hipoglikemia.

Zaburzenia serca:

Rzadko: Niedociśnienie.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych.

Bardzo rzadko: Hepatotoksyczność (żółtaczką).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: Poważne reakcje skórne

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Bardzo rzadko: Ropomocz jąłowy (mętny moczu), działania niepożądane ze strony nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: Ogólne złe samopoczucie.

Bardzo rzadko: Objawy nadwrażliwości począwszy od zwykłej wysypki skórnej lub pokrzywki do wstrząsu anafilaktycznego. Pojawianie się tych objawów wymaga przerwania leczenia.

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

Przedawkowanie produktu leczniczego może objawiać się: zawrotami głowy, wymiotami, utratą apetytu, żółtaczką, bólem brzucha oraz niewydolnością nerek i wątroby. Jeżeli pacjent przyjął zbyt dużą dawkę produktu leczniczego, powinien zostać natychmiast zabrany do ośrodka zdrowia, nawet jeżeli nie pojawiły się żadne ciężkie objawy. Mimo że objawy przedawkowania mogą stanowić zagrożenie dla życia, często nie pojawiają się natychmiast po przyjęciu nadmiernej dawki, ale dopiero po trzech dniach. Śmierć może nastąpić w wyniku martwicy wątroby. Może pojawić się ostra niewydolność nerek.

Przedawkowanie paracetamolu ocenia się w czterech fazach, począwszy od momentu przyjęcia nadmiernej dawki.

FAZA I (12-24 godziny): nudności, wymioty, obfite pocenie i jadłowstręt.

FAZA II (24-48 godzin): poprawa kliniczna; zaczyna wzrastać aktywność AspAT, AlAT, bilirubiny i protrombiny.

FAZA III (72-96 godzin): największa hepatotoksyczność; wartości AspAT mogą sięgnąć poziomu 20 000.

FAZA IV (7-8 dni): powrót do zdrowia.

Może wystąpić hepatotoksyczność. Minimalna dawka toksyczna to 6 g u dorosłych i powyżej 100 mg/kg masy ciała u dzieci. Dawki większe niż 20-25 g są potencjalnie śmiertelne. Objawy hepatotoksyczności obejmują: nudności, wymioty, jadłowstręt, złe samopoczucie, obfite pocenie, ból brzucha i biegunkę. Hepatotoksyczność nie jest obserwowana przed upływem 48-72 godzin od przyjęcia produktu leczniczego. Jeżeli przyjęta dawka jest większa niż 150 mg/kg mc. lub nie jest możliwe dokładne ustalenie przyjętej dawki, próbka osocza powinna zostać pobrana po 4 godzinach od przyjęcia produktu leczniczego. Jeżeli wystąpi hepatotoksyczność, powinny zostać

przeprowadzone badania czynności wątroby, które należy powtarzać co 24 godziny. Niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i śmierci.

Wykazano związek pomiędzy stężeniem paracetamolu w osoczu większym niż 300 µg/ml, obserwowanym 4 godziny od przyjęcia produktu leczniczego, a uszkodzeniami wątroby u 90% pacjentów. Proces ten zachodzi już w przypadku stężenia paracetamolu w osoczu większego niż 120 µg/ml po 4 godzinach od przyjęcia lub większego niż 30 µg/ml po 12 godzinach od przyjęcia. Długotrwałe przyjmowanie dawek produktu leczniczego większych niż 4 g/dobę może prowadzić do przejściowej hepatotoksyczności. Może dojść do martwicy kanalików nerkowych i uszkodzenia mięśnia sercowego.

Leczenie: aspiracja oraz płukanie żołądka powinny być wykonane we wszystkich przypadkach, najlepiej w ciągu 4 godzin od przyjęcia nadmiernej dawki produktu leczniczego.

Istnieje **specyficzne antidotum** stosowane przy zatruciu paracetamolem: N-acetylocysteina.

Zalecana dawka wynosi 300 mg/kg mc. N-acetylocysteiny (co odpowiada 1,5 ml/kg mc. 20% roztworu wodnego; pH: 6,5), podawana **dożylnie** przez 20 godzin i 15 minut, w następujący sposób:

Dorośli

1. Dawka nasycająca: 150 mg/kg mc. (co odpowiada 0,75 ml/kg mc. 20% roztworu wodnego N-acetylocysteiny; pH: 6,5) podawane poprzez powolną infuzję dożylną lub rozcieńczone w 200 ml 5% dekstrozy przez 15 minut.

2. Leczenie podtrzymujące:

a) Początkowo należy podać 50 mg/kg mc. (co odpowiada 25 ml/kg 20% roztworu wodnego N-acetylocysteiny; pH: 6,5) w 500 ml 5% dekstrozy poprzez powolną infuzję dożylną przez 4 godziny.

b) Następnie, należy podać 100 mg/kg mc. (co odpowiada 0,50 ml/kg mc. 20% roztworu wodnego N-acetylocysteiny; pH: 6,5) w 1000 ml 5% dekstrozy poprzez powolną infuzję dożylną przez 16 godzin.

Dzieci

Ilość 5% roztworu dekstrozy do infuzji powinna być dostosowana do wieku i masy ciała dziecka, w celu uniknięcia zatorów naczyniowych w płucach.

Odrutka jest najbardziej skuteczna, jeżeli zostanie podana w ciągu 8 godzin od zatrucia. Jej skuteczność zmniejsza się stopniowo po ośmiu godzinach i jest nieskuteczna 15 godzin po zatruciu. Podawanie 20% wodnego roztworu N-acetylocysteiny może zostać przerwane w momencie, gdy badanie krwi wykaże stężenie paracetamolu poniżej 200 µg/ml.

Działania niepożądane IV N-acetylocysteiny: Bardzo rzadko obserwowano wysypkę skórą i anafilaksję w ciągu 15 minut do 1 godziny od rozpoczęcia infuzji.

Przy podaniu **doustnym**, odrutka (N-acetylocysteina) powinna zostać podana w ciągu 10 godzin od przedawkowania. Zalecana dawka odrutki dla dorosłych wynosi:

- dawka pojedyncza wynosząca 140 mg/kg masy ciała.
- 17 dawek po 70 mg/kg masy ciała, co 4 godziny.

Ze względu na nieprzyjemny zapach oraz drażniące i wywołujące stan zapalny właściwości, przed podaniem, każda dawka powinna zostać rozcieńczona do stężenia 5% w napoju typu cola, soku pomarańczowym, soku winogronowym lub wodzie. Jeżeli w ciągu godziny od podania pojawią się wymioty, należy powtórzyć dawkę. Jeżeli jest to konieczne, odrutka (rozpuszczona w wodzie) może zostać podana przez sondę dwunastniczą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe: anilidy,
kod ATC: N02BE01.

Paracetamol jest lekiem przeciwbólowym, posiadającym również właściwości przeciwgorączkowe. Mechanizm działania przeciwbólowego nie został w pełni poznany. Paracetamol może działać głównie poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym i w mniejszym stopniu, poprzez blokowanie sygnałów bólu w obwodowym układzie nerwowym. Działanie obwodowe może być również związane z hamowaniem syntezy prostaglandyn lub hamowaniem syntezy, lub działania innych substancji uwrażliwiających receptory bólu na mechaniczną lub chemiczną stymulację.

Działanie przeciwgorączkowe paracetamolu jest prawdopodobnie związane z bezpośrednim oddziaływaniem na podwzgórzowy ośrodek termoregulacji, powodując rozszerzenie naczyń obwodowych, co skutkuje zwiększonym poceniem, zwiększonym przepływem krwi przez skórę i utratą ciepła. Działanie ośrodkowe prawdopodobnie wiąże się z hamowaniem syntezy prostaglandyn w podwzgórzu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność produktu leczniczego po podawaniu doustnym wynosi 75-85%. Produkt leczniczy jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniany, osiągając, w zależności od postaci farmaceutycznej, maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 0,5-2 godzin. Stopień wiązania się paracetamolu z białkami osocza wynosi około 10%. Czas potrzebny do uzyskania maksymalnego działania wynosi 1 do 3 godzin, a działanie utrzymuje się przez 3 do 4 godzin. Paracetamol ulega metabolizmowi w wątrobie głównie w efekcie pierwszego przejścia, zgodnie z kinetyką liniową. Jednakże liniowość zanika przy podaniu dawek większych niż 2 g. Paracetamol jest głównie metabolizowany w wątrobie (90-95%) i wydalany głównie z moczem, jako pochodna glukuronidowa, lub w mniejszym stopniu, sprzęgany z kwasem siarkowym i cysteiną. Mniej niż 5% produktu leczniczego zostaje wydalone w postaci niezmienionej. Okres półtrwania paracetamolu wynosi 1,5-3 godzin (wartość ta wzrasta w przypadku przedawkowania oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, osób starszych i dzieci). Duże dawki mogą wysycić normalny mechanizm metabolizmu w wątrobie, co może prowadzić do wykorzystywania innych szlaków metabolicznych i w konsekwencji do produkcji hepatotoksycznych, a prawdopodobnie również nefrotoksycznych metabolitów, w związku z niedoborem glutationu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W dawkach terapeutycznych paracetamol nie wykazuje działania toksycznego. Martwica środkowego zrazika wątroby występuje wyłącznie przy zastosowaniu bardzo dużych dawek produktu leczniczego u ludzi i zwierząt. Podobnie, przy bardzo dużej dawce, paracetamol powoduje methemoglobinemię i hemolizę oksydacyjną u psów, kotów oraz w bardzo rzadkich przypadkach u ludzi. W badaniach nad toksycznością przewlekłą, podprzewlekłą i ostrą u szczurów i myszy obserwowane były zmiany chorobowe w obrębie przewodu pokarmowego, zmiany w morfologii krwi, zwyrodnienie (włączając w to martwicę) wątroby i mięszu nerek. Przyczyny powyższych zmian są przypisywane z jednej strony mechanizmowi działania, a z drugiej, metabolizmowi paracetamolu. Jak zaobserwowano również u ludzi, wydaje się, że metabolity są odpowiedzialne za działania toksyczne i odpowiadające im zmiany narządowe. Ponadto, podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego (tzn. 1 rok) w dawkach terapeutycznych, opisywano bardzo rzadkie przypadki odwracalnego, przewlekłego, agresywnego zapalenia wątroby. W przypadku dawek podtoksycznych, oznaki zatrucia mogą pojawić się po 3 tygodniach leczenia. W związku z tym paracetamol nie powinien być przyjmowany przez dłuższy czas lub w dużych dawkach.

Dodatkowe badania nie wykazały ryzyka genotoksyczności związanego z przyjmowaniem paracetamolu w dawkach terapeutycznych (tzn. nietoksycznych).

Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie paracetamolu w dawkach, które nie mają działania hepatotoksycznego.

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

Płodność: badania nad przewlekłą toksycznością u zwierząt pokazują, że duże dawki paracetamolu powodują atrofię jąder i hamują spermatogenezę. Znaczenie tych danych w odniesieniu do ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol

Makrogol 600

Sacharyna sodowa (E 954)

Aromat truskawkowy (glikol propylenowy (E 1520), substancje aromatyczne)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego: 3 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w lodówce.

Po otwarciu produkt przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 ml: butelka PET (politereftalan etylenu) koloru oranżowego zamknięta zakrętką PP (polipropylen) zabezpieczającą przed dostępem dzieci, połączoną z pipetką LDPE (polietylen o niskiej gęstości) o pojemności 2 ml z podziałką, w tekturowym pudełku.

60 ml: butelka PET (politereftalan etylenu) koloru oranżowego zamknięta zakrętką PP/HDPE (polipropylen i polietylen o wysokiej gęstości) zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z łącznikiem LDPE (polietylen o niskiej gęstości) do strzykawki doustnej i uszczelką (tresylene) lub zakrętką HDPE zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z pierścieniem gwarancyjnym i łącznikiem LDPE do strzykawki doustnej, ze strzykawką doustną LDPE/PS (polietylen o niskiej gęstości i polistyren) o pojemności 5 ml z podziałką, w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.

ul. Ostrzykowizna 14A
05-170 Zakroczym
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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