

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APIREDOL, 100 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 100 mg paracetamolu.

Substancje pomocnicze:

Azorubina (E122) 0,050 mg/ml

Etanol 0,0012 ml/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przezroczysty, czerwony roztwór.

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

Preparat Apiredol 100 mg/ml roztwór doustny 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 do informacji.

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 (60 mg), co odpowiada 15 kroplom.
Do 7 kg (4 do 8 miesięcy):	1,0 ml (100 mg), co odpowiada 25 kroplom.
Do 8 kg (9 do 11 miesięcy):	1,2 ml (120 mg), co odpowiada 30 kroplom.
Do 10,5 kg (12 do 23 miesięcy):	1,6 ml (160 mg), co odpowiada 40 kroplom.
Do 13 kg (2 do 3 lat):	2,0 ml (200 mg)
Do 18,5 kg (4 do 5 lat):	2,8 ml (280 mg)

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

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

Dawka może być powtarzana co 6 godzin.

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

U niemowląt o masie ciała poniżej 7 kg (6 miesięcy) 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. u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg.

Patrz punkt 4.4.

Częstość podawania

Systematyczne podawanie leku pozwala uniknąć bólu lub wahań temperatury.

U dzieci, podawanie leku 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 ostrej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min), należy zwiększyć minimalną przerwę pomiędzy 2 kolejnymi dawkami leku, która powinna wynosić 8 godzin.

Sposób podania

Podanie doustne.

U dzieci **poniżej 3 lat**, zaleca się podawanie roztworu doustnego z wykorzystaniem zakraplacza dołączonego do opakowania 30 ml.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ostra niewydolność wątroby.

Wirusowe zapalenie wątroby.

Ciężka niedokrwistość hemolityczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Podawanie dawek większych niż zalecane pociąga za sobą poważne ryzyko uszkodzenia wątroby. Odtrutka powinna zostać podana tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 4.9).

Aby uniknąć ryzyka przedawkowania:

- należy zawsze sprawdzić czy paracetamol nie jest składnikiem innych leków, podawanych w tym samym czasie;
- należy przestrzegać zalecanych dawek.

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
- niewydolności 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 ($>39^{\circ}\text{C}$), 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 u dzieci lub dłużej niż 5 dni u dorosłych (2 dni w przypadku bólu gardła), 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.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników preparatu Apiredol 100 mg/ml roztwór doustny:

Produkt leczniczy może wywoływać reakcje alergiczne, ponieważ zawiera azorubinę (karmiozynę). Preparat może wywoływać astmę, szczególnie u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy.

Ten produkt leczniczy zawiera niewielkie ilości etanolu (alkohol), mniejsze niż 100 mg na dawkę (0,0012 ml/ml).

4.5 Interakcje z innymi lekami 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.) mogą wywoływać reakcje hepatotoksyczne, szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek paracetamolu.

Wybrane, najważniejsze interakcje zostały opisane poniżej:

- **Alkohol etylowy:** zwiększa toksyczność paracetamolu, prawdopodobnie poprzez indukcję wytwarzania hepatotoksycznych pochodnych paracetamolu w wątrobie.
- **Doustne preparaty przeciwzakrzepowe (acenokumarol, warfaryna):** prawdopodobnie nasilają działanie przeciwzakrzepowe, poprzez hamowanie wytwarzania czynników krzepnięcia w wątrobie. Pomimo, że interakcje te wydają się mieć małe znaczenie kliniczne u większości pacjentów, należy rozważyć stosowanie innych środków przeciwbólowych (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.
- **Żywiec jonowymienne (cholestyramina):** zmniejszają wchłanianie paracetamolu, z możliwym hamowaniem jego skuteczności w związku z 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 Ciąża i laktacja

Ciąża

Dane epidemiologiczne dotyczące stosowania paracetamolu w dawkach leczniczych nie wskazują na jego szkodliwe działanie na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu / noworodka. Dane prospektywne dotyczące przedawkowania paracetamolu w czasie ciąży nie wskazują na podwyższone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych. Badania nad wpływem paracetamolu podawanego doustnie na zdolność do rozrodu nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych ani toksyczności dla płodu.

W związku z tym, w normalnych warunkach paracetamol może być stosowany przez cały okres ciąży, po dokonaniu oceny korzyści do ryzyka.

W czasie ciąży, nie należy stosować paracetamolu przez dłuższy czas, w dużych dawkach lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, ponieważ bezpieczeństwo stosowania w takich przypadkach nie zostało udowodnione.

Laktacja

Po podaniu doustnym, paracetamol przenika w małych ilościach do mleka matki. Nie stwierdzono występowania działań niepożądanych u noworodków karmionych piersią. W czasie karmienia piersią można stosować dawki lecznicze tego produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Apiredol nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych zawierających paracetamol, objawy niepożądane pojawiają się rzadko lub bardzo rzadko. Objawy te zostały opisane poniżej:

Częstotliwości występowania zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$) i 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 (żółtaczka).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Bardzo rzadko: Ropomocz jałowy (mętny mocz), 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.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie leku może objawiać się: zawrotami głowy, wymiotami, utratą apetytu, żółtaczką, bólem brzucha oraz niewydolnością nerek i wątroby. Jeżeli pacjent przyjął zbyt dużą dawkę leku, 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 leku. 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 leku. 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 leku, 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 30 µg/ml po 12 godzinach od przyjęcia.

Długotrwałe przyjmowanie dawek leku 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 leku.

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:

I) 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.

II) 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 pojawiają się wymioty, należy powtórzyć dawkę. Jeżeli jest to konieczne, odrutka (rozpuszczona w wodzie) może zostać podana przez sondę dwunastniczną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki 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 leku po podawaniu doustnym wynosi 75-85%. Lek 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% preparatu 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 leku 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 leku (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.

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

Makrogol 600

Glicerol

Aromat malinowy (glikol propylenowy, alkohol etylowy i alkohol benzylowy)

Sacharyna sodowa

Azorubina (E 122)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego: 3 lata.

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym.

Po pierwszym otwarciu przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 ml: butelka PET (politereftalan etylenu) z kroplomierzem (2 ml) z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE), z zakrętką z PP (polipropylenu) i zabezpieczeniem przed dziećmi.

60 ml: butelka PET (politereftalan etylenu) wkładką z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE), oraz z zakrętką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zabezpieczeniem przed dziećmi oraz ze strzykawką doustną (5 ml), cylinder z PP tłok z PE) w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

IONFARMA, S.L.U.
c/. Perú, 228
08020 Barcelona
Hiszpania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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