

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fervex ból i gorączka Forte, 1 g, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka musująca zawiera 1 g paracetamolu (*Paracetamolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletka musująca zawiera 394 mg sodu, 252 mg sorbitolu (E420), 100 mg sodu benzoesanu (E211) oraz 1,93 mg fruktozy, 1,65 mg glukozy, 0,55 mg sacharozy z aromatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca.

Płaska, biała do złamanej bieli, okrągła tabletka, o ściętych brzegach, z linią podziału, musująca po rozpuszczeniu w wodzie.

Linia podziału nie jest przeznaczona do dzielenia tabletki na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Ból różnego pochodzenia (ból głowy, zębów, stawów, mięśni, bóle miesiączkowe, nerwobóle i inne).
- Gorączka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i młodzieży o masie ciała powyżej 50 kg (w wieku powyżej 15 lat).

Dawkowanie

Dawkę ustala się na podstawie masy ciała pacjenta. Zalecana dawka jednorazowa paracetamolu wynosi 10 do 15 mg/kg masy ciała (mc.), co 4 do 6 godzin, do maksymalnej dawki dobowej 75 mg/kg mc. Całkowita dawka dobową paracetamolu nie może być większa niż 4 g.

Szczególne grupy pacjentów

Dorośli i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg (w wieku powyżej 15 lat)

Zalecana dawka jednorazowa Fervex ból i gorączka Forte to 1 g paracetamolu (1 tabletka musująca), co 4 do 6 godzin do 3 razy na dobę, w sumie nie więcej niż 3 g paracetamolu. Jednak w przypadku nasilonego bólu dawkę dobową można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 4 g paracetamolu (4 tabletki musujące na dobę). Należy zawsze zachować przynajmniej 4 godzinny odstęp pomiędzy dawkami.

Osoby w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikacji dawki. Należy jednak wziąć pod uwagę współistniejące czynniki ryzyka, z których niektóre występują częściej u osób w podeszłym wieku i które wymagają dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmodyfikować minimalny odstęp pomiędzy dawkami i zmniejszyć maksymalną dawkę dobową zgodnie z następującym schematem:

Klirens kreatyniny	Odstęp pomiędzy dawkami	Maksymalna dawka dobową
CrCl 10-50 ml/min	6 godzin	3000 mg (3 g)
CrCl < 10 ml/min	8 godzin	2000 mg (2 g)

Produktu leczniczego Fervex ból i gorączka Forte nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ u tych pacjentów stosuje się zmniejszone dawki. Do obrotu dopuszczono Fervex ból i gorączka, tabletki musujące o mocy 500 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę leku lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami. W następujących sytuacjach maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 60 mg/kg mc./dobę (nie powinna przekroczyć 2 g/dobę):

- u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg,
- przewlekła lub wyrównana czynna choroba wątroby, zwłaszcza łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby,
- zespół Gilberta (rodzinna hiperbilirubinemia niehemolityczna),
- przewlekła choroba alkoholowa,
- przewlekłe niedożywienie (niskie rezerwy glutationu w wątrobie),
- odwodnienie.

Produktu leczniczego Fervex ból i gorączka Forte nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ u tych pacjentów stosuje się zmniejszone dawki paracetamolu i wymagany jest wydłużony odstęp pomiędzy dawkami.

W obrocie dostępne są tabletki musujące Fervex ból i gorączka o mocy 500 mg.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę musującą należy rozpuścić w szklance wody i wypić przygotowany roztwór. Nie należy żuć ani połykać tabletek.

Częstość stosowania

Stosowanie produktu pozwala zapobiec okresowym nasileniom bólu lub gorączki, jeśli odstęp pomiędzy dawkami wynosi 6 godzin i w żadnym wypadku nie może być krótszy niż 4 godziny.

Czas trwania leczenia

U dorosłych nie stosować produktu bez zalecenia lekarza dłużej niż 5 dni w przypadku bólu, a w przypadku gorączki – dłużej niż 3 dni. U młodzieży nigdy nie stosować produktu dłużej niż 3 dni.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paracetamol, chlorowodorek propacetamolu (prekursor paracetamolu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować u osób o masie ciała mniejszej niż 50 kg.
- Pierwszy trymestr ciąży.
- Ciężka niewydolność wątroby lub czynna niewyrównana choroba wątroby.
- Niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PD), może prowadzić do anemii hemolitycznej.
- Leczenie inhibitorami MAO oraz w okresie do 14 dni po ich odstawieniu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Ze względu na zawartość 1 g paracetamolu w 1 tabletkę musującej produktu Fervex ból i gorączka Forte nie stosuje się u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat.

Ten produkt leczniczy zawiera paracetamol. Aby uniknąć ryzyka przedawkowania należy sprawdzić czy inne produkty lecznicze przyjmowane przez pacjenta (w tym leki wydawane na receptę i bez recepty), nie zawierają paracetamolu.

Nie stosować dawek większych niż zalecane. Podawanie dawek paracetamolu większych niż zalecane niesie ryzyko bardzo ciężkiego uszkodzenia wątroby. Kliniczne, podmiotowe i przedmiotowe objawy uszkodzenia wątroby (obejmujące nagłe ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) pojawiają się zazwyczaj po jednym do dwóch dni od przedawkowania paracetamolu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3-4 dniach. Leczenie z zastosowaniem antidotum należy wdrożyć tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 4.9).

Paracetamol może powodować ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, które mogą być śmiertelne. Należy poinformować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych i zaprzestaniu stosowania produktu w przypadku wystąpienia wysypki skórnej lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania produktu nie należy spożywać alkoholu ani przyjmować leków zawierających alkohol, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby. Nie należy spożywać alkoholu podczas leczenia.

Środki ostrożności

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu paracetamolu (patrz punkt 4.2):

- w zaburzeniach czynności wątroby, w tym zespole Gilberta (rodzinnej hiperbilirubinemii),
- w zaburzeniach czynności nerek (patrz punkty 4.2 oraz 5.2),
- w chorobie alkoholowej,
- w przypadku przewlekłego niedożywienia (niskie rezerwy glutationu w wątrobie), anoreksji, bulimii, kacheksji, głodówki,
- w odwodnieniu organizmu,
- w przypadku hipowolemii.

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.

Podczas długotrwałego (powyżej 3 miesięcy) stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z przewlekłym bólem głowy, przy stosowaniu co dwa dni lub częściej, może dojść do rozwoju lub nasilenia bólu głowy. Bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków przeciwbólowych (ang. *Medication-Overuse Headache*, MOH) nie należy leczyć przez zwiększanie dawki. W takich przypadkach, w porozumieniu z lekarzem, należy zaprzestać stosowania leków przeciwbólowych.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt zawiera 394 mg sodu w 1 tabletkę musującej, co odpowiada około 20% zalecanej przez WHO

maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Maksymalna dawka dobową tego produktu leczniczego pokrywa około 80% zalecanego przez WHO dziennego spożycia sodu. Produkt leczniczy Fervex ból i gorączka Forte jest produktem o dużej zawartości sodu. Należy to szczególnie uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z małą zawartością sodu.

Produkt zawiera 252 mg sorbitolu (E420) w każdej tabletce musującej. Nie stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Produkt zawiera 1,93 mg fruktozy, 1,65 mg glukozy i 0,55 mg sacharozy (składniki aromatu) w każdej tabletce musującej. Nie stosować u pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

Produkt zawiera 100 mg sodu benzoesu (E211) w każdej tabletce musującej. Zwiększona bilirubinemia występująca w następstwie wypierania z albuminy może zwiększać ryzyko żółtaczki u noworodków, która może rozwinąć się w żółtaczkę jąder podkorowych mózgu (złogi niesprężonej bilirubiny w tkance mózgowej).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu równocześnie z inhibitorami MAO oraz w ciągu 2 tygodni po zakończeniu leczenia tymi lekami ze względu na możliwość wystąpienia stanu pobudzenia i wysokiej gorączki.

Salicylamid może wydłużać czas wydalania paracetamolu.

Równoczesne stosowanie paracetamolu i leków zwiększających metabolizm wątrobowy, takich jak: ziele dziurawca, leki przeciwpadaczkowe, barbiturany, ryfampicyna, może prowadzić do uszkodzenia wątroby, nawet podczas stosowania zalecanych dawek paracetamolu (patrz punkt 4.9).

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania izoniazydu i zydowudyny.

Jednoczesne podawanie paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

Leki przeciwzakrzepowe: jednoczesne stosowanie paracetamolu z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny, w tym warfaryną, może prowadzić do wystąpienia nieznacznych zmian w wartościach współczynnika INR. W takim przypadku należy zwiększyć częstość monitorowania wartości współczynnika INR w trakcie jednoczesnego stosowania, jak również przez tydzień po odstawieniu paracetamolu.

Jednocześnie podana fenytoina może spowodować zmniejszenie skuteczności paracetamolu i zwiększenie ryzyka toksyczności dla wątroby. Pacjenci leczeni fenytoiną powinni unikać dużych i (lub) przewlekłe stosowanych dawek paracetamolu. Tych pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów hepatotoksyczności.

Probenecyd powoduje prawie dwukrotne zmniejszenie klirensu paracetamolu poprzez hamowanie jego wiązania z kwasem glukuronowym. Podczas jednoczesnego stosowania produktu z probenecydem należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.

Substancje indukujące enzymy: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i substancji indukujących enzymy.

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).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Paracetamol może wpływać na oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi metodą kwasu fosforowolframowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak dostępnych, wystarczających danych, aby wykazać wpływ paracetamolu na płodność.

Ciąża

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów i noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować podczas ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną zalecaną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

Karmienie piersią

Po podaniu doustnym paracetamol przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Obserwowano występowanie wysypki u noworodków, które są karmione piersią. Paracetamol może być stosowany w okresie karmienia piersią tylko za zgodą lekarza i w indywidualnych przypadkach. Należy zachować ostrożność w czasie stosowania leku w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paracetamol nie wpływa na sprawność psychofizyczną.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona jako: rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	reakcja anafilaktyczna (w tym niedociśnienie), wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	nieznana	skurcz oskrzeli
Zaburzenia serca	bardzo rzadko	częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	rzadko	obniżenie ciśnienia krwi
Zaburzenia żołądka i jelit	nieznana	biegunka, bóle brzucha
	bardzo rzadko	nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieznana	zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bardzo rzadko	kolka nerkowa, martwica brodawek nerkowych, ostra niewydolność nerek,

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	nieznana	trombocytopenia, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nieznana	wysypka, rumień, pokrzywka, plamica, ostra uogólniona osutka krostkowa, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, utrwalona wysypka polekowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	nieznana	kwasicca metaboliczna z dużą luką anionową

Zgłaszane były bardzo rzadko, wymagające odstawienia leczenia, przypadki reakcji nadwrażliwości: zaczerwienienie skóry, duszność, skurcz oskrzeli, nadmierne pocenie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby (obejmujące nagłe, ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zastoinowe zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) dotyczy szczególnie pacjentów w wieku podeszłym, małych dzieci, pacjentów długotrwale niedożywionych, z chorobą alkoholową, chorobami wątroby oraz pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe (równie często występuje przypadkowe zatrucie, jak i przedawkowanie).

W tych przypadkach przedawkowanie może mieć nawet skutek śmiertelny.

Objawy przedawkowania paracetamolu

Przedawkowanie produktu może spowodować w ciągu kilku – kilkunastu godzin objawy, takie jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, błądź, nadmierną potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia pomimo, że zaczyna rozwijać się uszkodzenie wątroby, objawiające się rozpieaniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.

Przedawkowanie po przyjęciu paracetamolu w dawce 7,5 g lub więcej w przypadku osób dorosłych lub 140 mg/kg masy ciała u dzieci, powoduje cytolityczne zapalenie wątroby, mogące spowodować pełną i nieodwracalną martwicę, objawiającą się niewydolnością wątroby, kwasicą metaboliczną (która w niektórych przypadkach może pochodzić z kwasu mlekowego lub kwasu piroglutaminowego) i encefalopatią wątrobową, która może doprowadzić do śpiączki lub śmierci.

Jednocześnie w ciągu 12-48 godzin po przyjęciu, obserwuje się zwiększone poziomy enzymów wątrobowych (transaminaz AspAT i AlAT), dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny, przy zmniejszonych poziomach protrombiny. Kliniczne objawy uszkodzenia wątroby pojawiają się zazwyczaj po 1-2 dniach od podania produktu, z maksymalnym nasileniem występującym zazwyczaj po 3-4 dniach.

Po przedawkowaniu paracetamolu obserwowano następujące zdarzenia:

- ostra niewydolność nerek,
- rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe,
- rzadkie przypadki ostrego zapalenia trzustki.

Postępowanie przy przedawkowaniu

Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej terapii.

W każdym przypadku przyjęcia jednorazowo paracetamolu w dawce 5 g lub więcej trzeba sprowokować wymioty, jeśli od spożycia nie upłynęło więcej niż godzina i skontaktować się natychmiast z lekarzem. Zaleca się podanie 60-100 g węgla aktywnego doustnie, najlepiej rozmieszanego z wodą.

Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi. Należy je wykonać przed rozpoczęciem leczenia, możliwie jak najszybciej, ale nie wcześniej niż 4 godziny po przyjęciu paracetamolu. Wysokość tego stężenia w stosunku do czasu, jaki upłynął od spożycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywne leczenie odtrutkami trzeba prowadzić. Jeśli takie badanie jest niewykonalne, a prawdopodobna dawka paracetamolu była duża, to trzeba wdrożyć bardzo intensywne leczenie odtrutkami: należy podać co najmniej 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie acetylocysteiną (podawaną dożylnie lub doustnie w ciągu 8 godzin po przyjęciu produktu) i (lub) metioniną, które są bardzo skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia, ale prawdopodobnie są także pożyteczne i po 24 godzinach.

W razie potrzeby należy wdrożyć leczenie objawowe.

Na początku leczenia należy przeprowadzić próby wątrobowe i powtarzać je co 24 godziny. W większości przypadków poziomy transaminaz wracają do normy po upływie 1-2 tygodni z pełnym przywróceniem pierwotnej czynności wątroby. Jednakże w bardzo ciężkich przypadkach może być konieczne przeszczepienie wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy.

Kod ATC: N02 BE 01

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

W wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, paracetamol hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Skutkiem tego oddziaływania jest zmniejszenie wrażliwości na działanie takich mediatorów jak kininy i serotonina, co zaznacza się podwyższeniem progu bólowego.

Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu odpowiedzialne jest za działanie przeciwgorączkowe paracetamolu. Paracetamol nie hamuje agregacji płytek krwi.

Paracetamol w mniejszym stopniu niż salicylany podrażnia błonę śluzową żołądka.

W randomizowanym porównawczym badaniu klinicznym obejmującym 242 dorosłych pacjentów (60 pacjentów przyjmujących pojedynczą dawkę 1000 mg paracetamolu w postaci musującej; 60 pacjentów przyjmujących pojedynczą dawkę 1000 mg paracetamolu w postaci tabletki;

62 pacjentów przyjmujących odpowiednie placebo w postaci musującej; 60 pacjentów przyjmujących odpowiednie placebo w postaci tabletki) z bólem po chirurgicznej ekstrakcji zęba, mediana czasu do wystąpienia analgezji była istotnie krótsza w przypadku paracetamolu w postaci musującej w porównaniu do paracetamolu w postaci tabletki (0,34 h [0,33 - 0,58] - 20 minut w porównaniu do 0,75 h [0,50 - 0,75] - 45 minut; $p = 0,0081$). Tolerancja była podobna pomiędzy postacią musującą paracetamolu a postacią tabletki paracetamolu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Paracetamol ulega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłonięciu po podaniu doustnym. Osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 30-60 minutach.

Dystrybucja

Paracetamol szybko przenika do wszystkich tkanek. Stężenia we krwi, ślinie i osoczu są porównywalne. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dwa główne szlaki metaboliczne to sprzęganie z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym. Inny szlak metaboliczny, katalizowany przez cytochrom P450 prowadzi do powstawania toksycznego metabolitu pośredniego (N-acetylo-benzochinoiminy), który podczas stosowania zalecanych dawek ulega szybkiej detoksykacji poprzez zredukowany glutation i wydaleniu z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Mechanizm ten ulega szybkiemu wysyceniu w przypadku przyjmowania dawek większych niż zalecane, co może prowadzić do nagromadzenia toksycznego metabolitu i uszkodzenia wątroby.

Eliminacja

Wydalanie odbywa się głównie z moczem. U dorosłych 90% przyjętej dawki ulega wydaleniu przez nerki w ciągu 24 godzin, głównie w postaci sprzężonych glukuronianów (60 - 80%) oraz siarczanów (20 - 30%). Mniej niż 5% przyjętej dawki wydala się w niezmienionej postaci. Okres półtrwania wynosi około 2 godzin.

Zmienność patofizjologiczna

Osoby w podeszłym wieku: wydajność procesu sprzęgania nie ulega zmianie, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania. Farmakokinetyka oraz metabolizm paracetamolu u osób w podeszłym wieku są tylko nieznacznie zmienione. Dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów nie jest zwykle wymagane.

Niewydolność nerek: w przypadku ciężkiej niewydolności nerek okres półtrwania paracetamolu i jego metabolitów jest wydłużony. Dla połączeń z kwasem glukuronowym i resztami siarczanowymi wydalenie paracetamolu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek przebiega wolniej niż u zdrowych pacjentów. Podczas stosowania paracetamolu u tych pacjentów minimalny odstęp pomiędzy dawkami wynosi 6 lub 8 godzin zależnie od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby: zaleca się ostrożność podczas stosowania paracetamolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przeciwwskazane jest stosowanie paracetamolu w przypadku stwierdzonej niewyrównanej czynnej choroby wątroby, a szczególnie alkoholowego zapalenia wątroby, kiedy CYP 2E1 ulega indukcji, powoduje zwiększenie powstawania hepatotoksycznych metabolitów paracetamolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach prowadzonych na szczurach i myszach oceniano efekt działania paracetamolu podawanego w stężeniu 0, 600, 3000 oraz 6000 ppm przez 2 lata. Nie zaobserwowano rakotwórczego działania paracetamolu u samców szczurów ani u samic i samców myszy. Niejednoznaczne oznaki

działania rakotwórczego zanotowano u samic szczurów, w oparciu o zwiększone występowanie białaczki z komórek jednojądrzastych.

Porównawcze dane literaturowe dotyczące genotoksyczności oraz działania rakotwórczego paracetamolu pokazały, że efekty genotoksyczne pojawiają się tylko w przypadku stosowania dawek powyżej zalecanych limitów i objawiają się poważnym toksycznym działaniem na wątrobę oraz szpik kostny. Poziom progowy dla działania genotoksycznego nie został osiągnięty przy stosowaniu dawek terapeutycznych paracetamolu. Badania na zwierzętach nie wykazują działania rakotwórczego przy stosowaniu dawek nietoksycznych dla wątroby. Rakotwórcze działanie paracetamolu było obserwowane jedynie w starszych badaniach przy podawaniu bardzo wysokich, cytotoksycznych dawek.

Konwencjonalne badanie kliniczne 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, sodu wodorowęglan, sodu węglan, sorbitol (E420), sodu dokuzynian, powidon, sacharyna sodowa, sodu benzoatan (E211), aromat grejpfrutowo-pomarańczowy (zawiera m.in. fruktozę, glukozę, sacharozę).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba polipropylenowa PP zamykana korkiem z LDPE z pochłaniaczem wilgoci zawierająca 8 tabletek musujących, w tekturowym pudełku.

Opakowanie foliowe Al/PE zawierające 8 tabletek musujących, w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UPSA SAS
3 rue Joseph Monier
92500 Rueil-Malmaison
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9675

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.12.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.11.2012 r.

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

...