

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕФЕРАЛГАН ВИТАМИН С 330 mg/200 mg ефервесцентни таблетки

Парацетамол/Аскорбинова киселина

EFFERALGAN VITAMIN C 330 mg/200 mg effervescent tablets

Paracetamol/Ascorbic acid

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Парацетамол (Paracetamol)	330 mg
Аскорбинова киселина (Ascorbic acid)	200 mg

за една ефервесцентна таблетка с делителна черта от 2,955 g

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20020082
Разрешение №	B6/MK/MP-45552 16-115-2019
Одобрение №	

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Ефервесцентна таблетка с делителна черта.

Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерена болка и/или на фебрилни състояния.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Ефералган Витамин С ефервесцентни таблетки за перорално приложение са предназначени за **възрастни и деца с тегло над 15 kg** (приблизително 4-годишна възраст).

При децата е задължително да се спазва дозировката, която се определя в зависимост от теглото на детето, тоест да се избере съответната лекарствена форма. Приблизителната възраст е дадена само ориентировъчно в зависимост от теглото на детето. За да се избегне риска от предозиране, трябва да се проверява за отсъствие на парацетамол в състава на другите приемани лекарства (включително по лекарско предписание и такива без рецепта). Неволно предозиране може да доведе до сериозно увреждане на черния дроб и смърт (вж. точка 4.9 Предозиране).

За деца препоръчаната доза парацетамол е 10 mg/kg до 15 mg/kg на всеки 4 до 6 часа, до **максимална дневна доза 75 mg/kg**. Минималният интервал между всеки прием е 4 часа.



Тегло (kg)	Приблизителна възраст* (години)	Доза парацетамол (mg)	Доза витамин С (mg)	Брой ефервесцентни таблетки за един прием	Минимален интервал между приемите (часове)	Максимална дневна доза (таблетки)
15 до <33	4 до <8	330	200	1	4	6 (1980 mg)
33 до <50	8 до <11	660	400	2	6	8 (2640 mg)
над 50	над 11	660	400	2	4	12 (3960 mg)

*Приблизителната възраст в зависимост от теглото на детето е дадена само ориентировъчно.

Честота на приема:

Редовният прием позволява да бъдат избегнати колебанията в степента на болката и фебрилитета:

- при деца приемът трябва да бъде равномерно разпределен във времето, **както през деня така и през нощта**, за предпочитане на интервали от 6 часа, като най-краткият интервал е 4 часа;
 - при възрастни пациенти приемите трябва да бъдат на интервал от най-малко 4 часа.
- Тъй като това лекарство съдържа витамин С, трябва да се избягва приема му в края на деня.

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане минималният интервал между два приема трябва да следва следната схема:

Креатининов клирънс

cl \geq 50 ml/min
cl 10-50 ml/min
cl < 10 ml/min

(вижте точка 5.2.)

Интервал между приемите

4 часа
6 часа
8 часа

Чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция, дозата трябва да се намали или да се удължи интервала на дозиране. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 60 mg/kg/дневно (2 g/ден) при следните състояния: възрастни пациенти с тегло под 50 kg, хронично или компенсирано активно чернодробно заболяване, особено тези с лека до умерена хепатоцелуларна недостатъчност, синдром на Gilbert (фамилна хипербилирубинемия), хроничен алкохолизъм, хронично недохранване (ниски запаси от чернодробен глутатион) и дехидратация (вж. точка 5 Фармакологични свойства, Фармакокинетични свойства, специални популации, чернодробно увреждане).

Пациенти в старческа възраст

Обикновено не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Ефервесцентните таблетки трябва напълно да се разтворят в чаша вода и да се изпият веднага. Не дъвчете и не поглъщайте таблетките.

4.3. Противопоказания



- случаи на свръхчувствителност към парацетамол или пропацетамол хидрохлорид (продръг на парацетамол) или към някое от помощните вещества;
- тежка чернодробна недостатъчност или декомпенсирано активно чернодробно заболяване.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Свързани с парацетамол

За да се избегне риска от предозирание, трябва да се проверява за отсъствие на парацетамол в състава на другите приемани лекарства (включително по лекарско и без лекарско предписание). Приемът на парацетамол в по-високи дози от препоръчителните е свързан с риск от тежко чернодробно увреждане. Клиничните симптоми на чернодробно увреждане първоначално се наблюдават обикновено 1-2 дни след предозиранието с парацетамол. Пълните симптоми на чернодробно увреждане обикновено се наблюдават след 3 до 4 дни. Прилагането на антидот трябва да започне възможно най-рано (вж. точка 4.9).

Парацетамол може да причини сериозни кожни реакции като остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Стивънс- Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат фатални. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците на сериозни кожни реакции и употребата на лекарствения продукт трябва да бъде преустановена при първа поява на кожен обрив или други признаци на свръхчувствителност.

Парацетамол трябва да бъде прилаган внимателно в следните случаи:

- чернодробна недостатъчност, включително синдром на Gilbert (фамилна хипербилирубинемия) (вж. точка 4.2 и 5.2);
- тежка бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 5.2);
- глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност (G6PD) (може да доведе до хемолитична анемия);
- хроничен алкохолизъм, прекомерен прием на алкохол (3 или повече алкохолни напитки всеки ден);
- анорексия, булимия или кахексия, хронично недохранване (ниски запаси на чернодробен глутатион);
- дехидратация, хиповолемия.

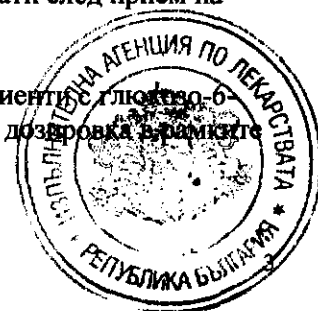
Свързани с витамин С

Наличните данни и добре установената употреба на витамин С са в подкрепа на благоприятния профил на безопасност при здрави индивиди без специфичен праг на токсичност. Високи дози витамин С се свързват с нежелани реакции от страна на гастроинтестиналния тракт, най-често диария, която е по вероятно да се появи при дози по-високи от 1000 mg дневно. Предполага се, че високите дози витамин С могат да доведат до други нежелани ефекти, според ограничени данни, по-вероятно е да се появят при високорискови пациенти, като такива с нарушения в метаболизма на желязото (напр. хемохроматоза, сидеробластна анемия, таласемия) и предиспозиция към образуване на ренолити и уролити:

- повишена абсорбция на желязо, водеща до претоварване с желязо,
- повишена уринарна екскреция на оксалати и урати, водеща до образуване на уролити и ренолити.

Няма достатъчно налични данни, които да потвърдят тези потенциални допълнителни странични ефекти. Предполага се, че съобщеното средно увеличаване на уринарните оксалати след прием на високи дози витамин С може да се обясни с лабораторни артефакти.

Предположенията, че витамин С може да причини хемолитична анемия при пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност не са подкрепени от налични данни при дозировка в рамките



на насоките за безопасна употреба при здрави пациенти без глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност.

Ефералган Витамин С ефервесцентни таблетки трябва да се използва внимателно при пациенти с нарушения в метаболизма на желязо, предиспозиция към образуване на уrolити или ренолити, и глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност.

Витамин С може да взаимодейства с кръвни или уринарни тестове за измерване на глюкоза и фекалния тест за окултни кръвоизливи.

Свързани с Ефералган Витамин С

Ефералган Витамин С ефервесцентни таблетки трябва да се използва внимателно при пациенти с:

- непоносимост към фруктоза. Този лекарствен продукт съдържа сорбитол.
- непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозен синдром на малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит.
- контролиран прием на натрий. Този лекарствен продукт съдържа 330 mg натрий (т.е. 14,3 mEq или mmol) на една ефервесцентна таблетка, което трябва да се вземе под внимание при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху Ефералган Витамин С ефервесцентни таблетки

Свързани с парацетамол

Фенитоин: едновременното прилагане на фенитоин може да доведе до намаляване на ефективността на парацетамол и до повишен риск от хепатотоксичност. Пациентите на терапия с фенитоин трябва да избягват големи и/или хронични дози парацетамол. Пациентите трябва да бъдат проследявани за хепатотоксичност.

Пробенецид: пробенецид причинява почти двойно редуциране на клирънса на парацетамол чрез подтискане на неговата конюгация с глюкуроновата киселина. Намаляването на дозите на парацетамол трябва да се вземат под внимание при едновременно приложение с пробенецид.

Салициламид: салициламид може да удължи елиминационния полуживот ($t_{1/2}$) на парацетамол.

Ензимни индуктори: трябва да се внимава при едновременния прием на парацетамол с ензимни индуктори. Тези субстанции включват, но не са ограничени до барбитурати, изониазид, карбамазепин, рифампин и етанол (вж. т. 4.9 Предозиране).

Свързани с витамин С

Дефероксамин: едновременният прием на високи дози витамин С с хелатния агент дефероксамин може да увеличи тъканното желязо до токсични нива и да доведе до сърдечна недостатъчност.

Ефекти на Ефералган Витамин С ефервесцентни таблетки върху други лекарствени продукти

Свързани с парацетамол

Парацетамол може да повиши възможността от нежелани ефекти когато се приема с други лекарствени продукти.

Антикоагуланти: едновременната употреба на парацетамол с кумарини, включително варфарин, може да доведе до леки вариации на INR стойностите. В този случай следва да се проведе засилено мониториране на INR стойностите по време на периода на едновременна употреба, както и за една седмица след преустановяване на лечението с парацетамол.



Свързани с витамин С

Субстанции киселини или основи: приемът на високи дози витамин С може да намали уринарната екскреция на лекарствени продукти, които са киселини и да увеличи уринарната екскреция на лекарствени продукти, които са основи.

Желязо: Витамин С повишава абсорбцията на желязо в храносмилателния тракт.

Други форми на взаимодействие

Витамин С може да взаимодейства с кръвни или уринарни тестове за измерване на глюкоза и фекалния тест за окултни кръвоизливи.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Свързани с парацетамол

Клиничният опит с употребата на парацетамол по време на бременност и кърмене е ограничен.

Бременност

Епидемиологичните данни от употребата на перорален парацетамол в терапевтични дози не показват нежелани ефекти при бременни жени или върху здравето на фетуса или новороденото.

Репродуктивните изследвания с перорален парацетамол не показват каквато и да е малформация или фетотоксични ефекти. Проспективни данни при бременни жени, изложени на предозиране на парацетамол, не показват увеличение на риска от малформация.

Въпреки това Ефералган Витамин С ефервесцентни таблетки трябва да се използва по време на бременност след внимателна оценка на съотношението полза-риск. При бременни пациентки препоръчаната дозировка и продължителност на лечение трябва да се съблюдават стриктно.

Кърмене

След перорален прием парацетамол се екскретира в малки количества в кърмата. Докладван е обрив при кърмачета. Въпреки това парацетамол се счита за съвместим с кърменето. Независимо от това Ефералган Витамин С ефервесцентни таблетки трябва да се използва внимателно при жени, които кърмят.

Свързани с витамин С

Витамин С преминава от майчината кръв в тази на фетуса чрез активен транспортен механизъм. Витамин С се екскретира в човешката кърма. Епидемиологичните и ограничен брой клинични данни не подкрепят каквито и да е отклонения при бременни или кърмещи жени от дозовия режим на витамин С, предоставен чрез препоръчителен дневен прием за здрави възрастни пациенти (вж. т. 4.5 и т. 4.9). С оглед на ограничените данни по отношение на приема на високи дози витамин С по време на бременност и кърмене, употребата на Ефералган Витамин С ефервесцентни таблетки по време на бременност и кърмене не е препоръчителна, освен ако не е под лекарско наблюдение.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Поради факта, че нежеланите лекарствени реакции са докладвани доброволно от неопределен брой пациенти невинаги е възможно точно да се определи тяхната честота.

Нежеланите лекарствени реакции са представени чрез системно-органи класове, честота и предсказани термини по MedDRA, като се използват следните категории за определяне на честотата: много често (>1/10), често



($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), много редки ($\leq 1/10000$), и с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни). Тази таблица е съставена в съответствие с препоръките от CIOMS работна група III и V и с ръководството на Европейската Комисия за кратките характеристики на продуктите.

Свързани с парацетамол

Реакциите на свръхчувствителност към парацетамол могат да се изразят в уртикария, еритема или обрив (неопределен). Редки случаи на реакции на свръхчувствителност като анафилактичен шок и ангиоедем са докладвани с парацетамол (вж. т. 4.3).

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани при употреба на парацетамол по време на пост-маркетингов период:

Системо-органи класове	Честота	Термин по MedDRA
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неизвестна	Тромбоцитопения, левкопения, неутропения
Стомашно-чревни нарушения	Неизвестна	Диария, абдоминална болка
Хепатобилиарни нарушения	Неизвестна	Повишаване на чернодробните ензими
Нарушения на имунната система	Неизвестна	Анафилактичен шок, ангиоедем, реакции на свръхчувствителност
Изследвания	Неизвестна	Намаляване стойността на INR, увеличаване на стойността на INR
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Неизвестна	Уртикария, еритема, обрив, остра генерализирана екзантематозна пустулоза, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън
Съдови нарушения	Неизвестна	Хипотония (като симптом на анафилаксия)

Свързани с витамин С

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани при употреба на витамин С по време на пост-маркетингов период:

Системо-органи класове	Честота	Термин по MedDRA
Стомашно-чревни нарушения	Неизвестна	Абдоминална болка, диария
Нарушения на нервната система	Неизвестна	Замаяност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Неизвестна	Хипероксалурия, хроматурия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Неизвестна	Уртикария, обрив

Свързани с Ефералган Витамин С

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани при употреба на парацетамол и витамин С по време на пост-маркетингов период:



Системо-органи класове	Честота	Термин по MedDRA
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неизвестна	Агранулоцитоза
Стомашно-чревни нарушения	Неизвестна	Абдоминална болка
Хепатобилиарни нарушения	Неизвестна	Хепатит
Нарушения на имунната система	Неизвестна	Анафилактична реакция, свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Неизвестна	Ангиедем, дерматит, пруритус, обрив, уртикария

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна Агенция по Лекарствата

София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел.: +359-28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Предозиране с парацетамол

Признаци и симптоми

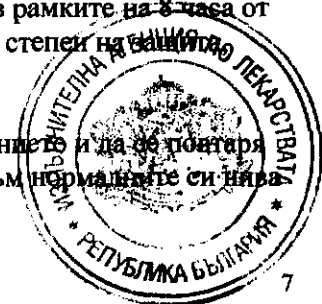
Съществува риск от предозиране при пациенти в старческа възраст и особено при малки деца (терапевтичното и инцидентното предозиране са много чести), при пациенти с чернодробно увреждане, в случаите на хроничен алкохолизъм, при пациенти страдащи от хронично недोхранване и при пациенти, приемащи ензимни индуктори. В тези случаи предозирането може да бъде фатално. Симптомите, които се проявяват в рамките на първите 24 часа включват гадене, повръщане, липса на апетит, бледност, неразположение и диафореза.

Свръхдоза от 7,5 g и повече парацетамол за един прием при възрастни или 140 mg/kg телесно тегло за един прием при деца предизвиква чернодробна цитолита, която може да завърши с пълна и необратима некроза, изразяваща се в чернодробна недостатъчност, метаболитна ацидоза и енцефалопатия, която може да доведе до състояние на кома и смърт.

Едновременно с това се наблюдава увеличение на чернодробните трансаминази (AST, ALT), лактат-деhidрогеназата и билирубина се наблюдават едновременно с намаление на протромбиновото ниво, което може да се появи от 12 до 48 часа след приемането на лекарството. Клиничните симптоми на чернодробно увреждане обикновено първоначално се забелязват след 1 до 2 дни и достигат своя максимум след 3 до 4 дни.

Специални мерки

- Незабавно превеждане на болния в болнично заведение;
- Преди започване на терапията вземане на епруветка кръв за първоначално определяне на плазмено ниво на парацетамол, но не по-рано от 4 часа след приемането на парацетамол;
- Незабавна стомашна промивка с цел евакуация на погълнатото лекарство;
- Обичайното лечение на болния при предозиране включва прилагането възможно най-рано на антидота N-ацетилцистеин (NAC) венозно или перорално по възможност в рамките на 8 часа от приемането. Антидотът N-ацетилцистеин (NAC) може да осигури някаква степен на възстановяване дори и след 16 часа;
- Симптоматично лечение;
- Тест за чернодробните функции трябва да се провежда в началото на лечението и да се повтаря на всеки 24 часа. В повечето случаи чернодробните трансаминази се връщат към нормалните си нива



в рамките на 1 до 2 седмици с пълното възстановяване на функцията на черния дроб. При много тежки случаи обаче може да се наложи чернодробна трансплантация.

Предозиране с витамин С

Гастроинтестинални симптоми при предозиране, като диария и подуване на корема, обикновено се появяват при дози по-високи от 1 g дневно и се ограничават след прекратяването на приема. Настоящите насоки от компетентни органи показват липсата на достатъчно научни данни, на базата на които да се постави категорично горна граница на безопасност или допустимо горно ниво на поносимост при прием да бъде по-високо от 2 g дневно. Пациенти с нарушения в метаболизма на желязото (напр. хемохроматоза, сидеробластна анемия, таласемия) или предиспозиция към образуване на ренолити и уролити могат да бъдат изложени на по-висок риск от появата на нежелани събития като претоварване с желязо и образуване на уролити и ренолити. Препоръчва се симптоматично лечение при подозрения за предозиране с витамин С.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други аналгетици и антипиретици,
АТС код: N02BE 51
(N. централна нервна система)

Парацетамол е аналгетик и антипиретик със слаба противовъзпалителна активност. За разлика от традиционните НСПВС, парацетамол в терапевтични дози не инхибира тромбоцитната функция.

Витамин С е есенциален водоразтворим витамин за хората поради липсата на ензима гулонолактон оксидаза, който е необходим за неговия синтез. Структурно витамин С се свързва с глюкозата, съдържа 6 атома въглерод и съществува в две взаимнопревърщащи се форми: L-аскорбинова киселина, която е редуцирана форма и L-дехидроаскорбинова киселина, неговия оксидиран дериват.

Механизъм на действие

Точният механизъм на аналгетичните и антипиретичните свойства на парацетамол все още не е установен. Механизмът на действие може да включва централно и периферно действие.

Витамин С служи като кофактор в голям брой оксиредукционни процеси в цялото тяло.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на парацетамол при перорално приложение е бърза и пълна. Максималните плазмени концентрации се достигат от 10 до 60 минути след приема.

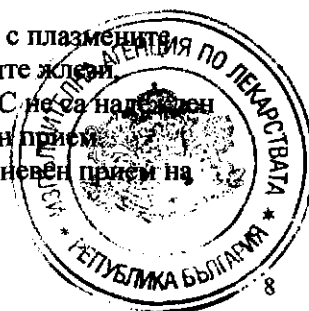
Витамин С се абсорбира бързо от гастроинтестиналния тракт чрез активен транспортен механизъм на насищане в тънките черва.

Разпределение

Парацетамол се свързва слабо с плазмените протеини. Той се разпределя бързо във всички тъкани. Обемът на разпределение на парацетамол при възрастни е приблизително 1 до 2 l/kg, а при деца в рамките от 0,7 до 1,0 l/kg.

Витамин С се разпределя във всички тъкани на тялото. Витамин С не се свързва с плазмените протеини. Най-високи концентрации на витамин С са установени в надбъбречните жлези, хипофизата, ретината и левкоцитите. Плазмените и пикочните нива на витамин С не са надежден индикатор за количеството в тялото, тъй като те отразяват последния хранителен прием.

Концентрацията на левкоцити се използва, за да се установи препоръчителния дневен прием на



витамин С на входа като постигат почти максимална неутрофилна концентрация с минимална уринарна екскреция на аскорбат.

Биотрансформация

Парацетамол се метаболизира главно в черния дроб чрез два главни метаболитни пътя: свързване с глюкуронова киселина и свързване със сярна киселина. Вторият метаболитен път е бързо насищаем при високи дози, но в рамките на терапевтичния диапазон. Сатурацията на глюкуронирането се появява само при прием на по-високи, хепатотоксични дози. Малка фракция (под 4%) се метаболизира чрез цитохром Р450, до реактивен междинен продукт (N-ацетил бензохинон имин), който при нормални условия на използване бързо се детоксифицира чрез редуцирания глутатион и се отделя в урината след свързване с цистеина и меркаптопуриновата киселина. При масивни интоксикации обаче, количеството на този токсичен метаболит се увеличава.

Витамин С се транспортира през клетъчните мембрани и като аскорбат и като дехидроаскорбинова киселина, която се редуцира до аскорбат при влизането в клетката. Участващите специфични транспортни механизми не са ясни и данните за количественото определяне на специфичните уринарни метаболити като оксалати, дикетогулонова киселина, аскорбат-дисулфат и дехидроаскорбинова киселина са ограничени и са повлияни от лекотата на деградация на аскорбата и другите фактори, такива като индивидуалния прием и състоянието на пресищане.

Елиминиране

Метаболитите на парацетамол се екскретират главно в урината. При възрастните пациенти приблизително 90% от приетата доза се отделя в рамките на 24 часа, основно като глюкурониди (приблизително 60%) и сулфатни конюгати (приблизително 30%). По-малко от 5% се елиминират непроменени.

Плазменият полуживот е около 2 часа.

Витамин С се екскретира основно в урината, частично като аскорбат и частично във формата на различни аскорбатни метаболити, включително оксалати, относителната пропорция, на които зависи от дозата, състоянието на пресищане, бъбречната функция и други фактори. Екскрецията в урината представлява левкоцитната сатурация.

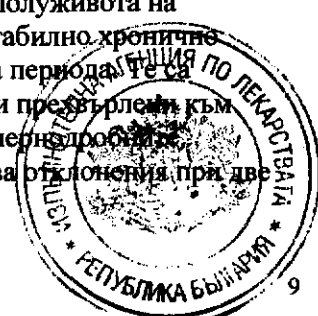
Витамин С преминава плацентата и се екскретира в кърмата (вж. т.4.6). Може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Бъбречно увреждане

При тежко бъбречно увреждане елиминирането на парацетамол е леко забавено. За глюкуроновите и сулфатни конюгати степента на елиминация е по-бавна при пациенти с тежко бъбречно увреждане отколкото при здрави индивиди. По тази причина при пациенти с тежко бъбречно увреждане се препоръчва минималният интервал между приемите да е 6 или 8 часа (вижте точка 4.2.).

Чернодробно увреждане

Парацетамол е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. В проучване шест пациента с хронично стабилно заболяване на черния дроб са приемали 4 g/ден парацетамол за 5 дни. Концентрацията на парацетамол в плазмата се определя на средата между третата и четвъртата доза от 1 g всеки ден, варира от 4,5 µg/ml до 26,7 µg/ml, което е доста под потенциалните токсични нива. Не се наблюдава значително кумулиране на парацетамол и не е имало разлики в клиничното състояние или в лабораторните тестове на пациентите. Средната стойност на полуживота на елиминиране е била 3,4 часа. След това пилотно проучване 20 пациенти със стабилно хронично чернодробно заболяване са били рандомизирани в кросоувър проучване за два периода. Те са получавали или 4 g/ден парацетамол или плацебо за 13 дни и след това са били превърнати към заместващо лечение. Един пациент е показал повишаване на показателите на чернодробни функционални тестове (LFTs), но след отшумяването на този епизод не показва отклонения при две



последователни натоварвания. Като заключение, това повишение на LFTs не е свързано с употребата на лекарствения продукт и няма противопоказания в употребата на парацетамол в терапевтични дози при пациенти с хронично стабилно чернодробно заболяване.

Някои клинични проучвания показват умерено нарушен метаболизъм на парацетамол при пациенти с хронично чернодробно увреждане, включително алкохолна цироза, което се проявява чрез повишени плазмени концентрации на парацетамол и по-дълъг полуживот на елиминиране. В тези доклади повишеният полуживот на плазмените концентрации на парацетамол се свързват с подтиснат капацитет на черния дроб. Следователно парацетамол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане и е противопоказан при декомпенсирано активно заболяване, особено алкохолен хепатит, поради CYP 2E1 индукция, което води до повишено образуване на хепатотоксичен метаболит на парацетамол.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката и метаболизмът на парацетамол (ако се променят) са леко променени при пациенти в старческа възраст. Обикновено не се изисква коригиране на дозата при тази популация (вж. точка 4.2).

Деца и юноши

Фармакокинетичните параметри на парацетамол, наблюдавани при бебета и деца, са сходни с тези наблюдавани при възрастни, с изключение на плазмения полуживот, който е малко по-къс (около 2 часа) отколкото при възрастни. При новородени плазменият полуживот е по-дълъг отколкото при кърмачета (около 3,5 часа).

Новородени, бебета и деца до 10-годишна възраст отделят значително по-малко глюкуронид и повече сулфатни конюгати от възрастни. Общата екскреция на парацетамол и неговите метаболити е една и съща при всички възрасти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенеза, мутагенеза, увреждане на фертилитета

Ефектите на парацетамол в диетата на плъхове и мишки е оценена на 0, 600, 3000 и 6000 PPM в продължение на две години. Няма данни за канцерогенно действие на парацетамол при мъжки плъхове, нито при мъжки и женски мишки. Двусмислени са данните за канцерогенна активност при женски плъхове на базата на повишени случаи на мононуклеарна левкемия.

Сравнителният преглед на литературата за генотоксичност и канцерогенност на парацетамол показва, че генотоксични ефекти на парацетамол се появяват само при дози над препоръчаните, имащи за резултат тежки токсични ефекти, включително изразена токсичност на черния дроб и костния мозък. Прагът за генотоксичност не се постига при терапевтични дози парацетамол. Проучванията при животни не показват канцерогенен потенциал на нехепатотоксични дозови нива. Туморогенни ефекти са наблюдавани при по-стари проучвания, само при прилагане на много високи цитотоксични дози.

Няма дефинитивно доказателство за канцерогенеза, мутагенеза или увреждане на фертилитета, които да се дължат на приема на витамин С.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

калиев бикарбонат, натриев хидроген карбонат,
сорбитол,
безводна лимонена киселина,



натриев бензоат,
натриев докузат,
повидон.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се пази от влага. Опаковката за таблетки да се затваря внимателно със запушалката веднага след употреба.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полипропиленова опаковка за таблетки с 10 таблетки, затворена с полиетиленова запушалка, съдържаща дехидратант (молекулярно сито). Кутия с 2 опаковки за таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UPSA SAS
3, Rue Joseph Monier,
92500 Rueil-Malmaison,
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020092

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: Април 1992 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2018

