

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 11-4584 / 31.03.09

Одобрено: 20 / 08.07.07

1. Име на лекарствения продукт

CALPOL 120 mg/ 5 ml oral suspension
КАЛПОЛ 120 mg/ 5 ml перорална суспензия

2. Качествен и количествен състав

Пероралната суспензия съдържа 120 mg/ 5 ml парацетамол (*paracetamol*).
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Перорална суспензия.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

CALPOL е показан за лечение на леки до умерени болки и като антипиретик. CALPOL е показан за симптоматично лечение на главоболие, невралгия, зъбобол, болки при никнене на зъбите, възпалено гърло, грип, фебрилитет, треска.

4.2. Дозировка и начин на приложение

- **Дозировка в mg лекарствено вещество на kg телесно тегло:** Деца от 3 месеца до 12 години: 10-15 mg/kg на 4-6 часа, не повече от 4 дози за 24 часа.

възраст	телесно тегло (kg)	доза paracetamol (еднократен прием)
0 – 2 месеца	2,5 – 5,4	-
3 – 11 месеца	5,5 – 7,9	60 – 90 mg
12 – 23 месеца	8,0 – 10,9	90 – 120 mg
2 – 3 години	11,0 – 15,9	120 – 240 mg
4 – 5 години	16,0 – 21,9	180 – 360 mg
6 – 8 години	22,0 – 26,9	250 – 375 mg
9 – 10 години	27,0 – 31,9	300 mg
11 години	32,0 – 43,9	360 mg

CALPOL не трябва да се приема повече от три последователни дни без консултация с лекар.

Деца от 6 до 12 години:

10 до 20 ml CALPOL (240 mg до 480 mg paracetamol) перорално. Дозата може да се повтори след 4 часа.

Максимална дневна доза: 2 g paracetamol.

Деца от 1 до 6 години:

5 до 10 ml CALPOL (120 mg до 240 mg paracetamol) перорално. Дозата може да се повтори след 4 часа.

Максимална дневна доза: 40 ml CALPOL (960 mg paracetamol).

Деца от 3 месеца до 1 година:

2,5 до 5 ml CALPOL (60 mg до 120 mg paracetamol) перорално. Дозата може да се повтори след 4 часа.



Максимална дневна доза: 20 ml CALPOL (480 mg paracetamol).

Деца под 3-месечна възраст:

2,5 ml CALPOL (60 mg paracetamol) може да се прилага на бебета на 2 месеца, които развиват висока температура след ваксинация. При нужда може да се даде втора доза след 4-6 часа. Ако треската персистира след втората доза трябва да се потърси лекарска помощ.

При всички останали индикации в тази възрастова група CALPOL трябва да се прилага под лекарско наблюдение.

Пациенти с чернодробна недостатъчност:

Повишено внимание трябва да се обръща при приложение на CALPOL при лица с тежко увреждане на черния дроб (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

CALPOL трябва да се прилага с повишено внимание при лица с умерено тежко до тежко увреждане на бъбреците (вж. точка 5.2).

4.3. Противопоказания

CALPOL е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към paracetamol или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

CALPOL трябва да се прилага внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане и с умерено тежко до тежко бъбречно увреждане. Пациентите с чернодробно заболяване, приемащи други потенциално хепатотоксични лекарства, са изложени на повишен риск от индуцирана от paracetamol хепатотоксичност (вж. точка 5.2).

Едновременното приложение на CALPOL с други продукти, съдържащи paracetamol може да доведе до предозиране на paracetamol и поради тази причина трябва да се избягва.

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

Пациентите, приемащи барбитурати, трициклични антидепресанти и алкохол, могат да покажат намалена способност да метаболизират големи дози paracetamol и плазменият му полуживот може да се удължи.

Алкохолът може да повиши хепатотоксичността на парацетамоловото предозиране и може би допринася за острия панкреатит, наблюдаван при пациенти, приели свръхдоза paracetamol.

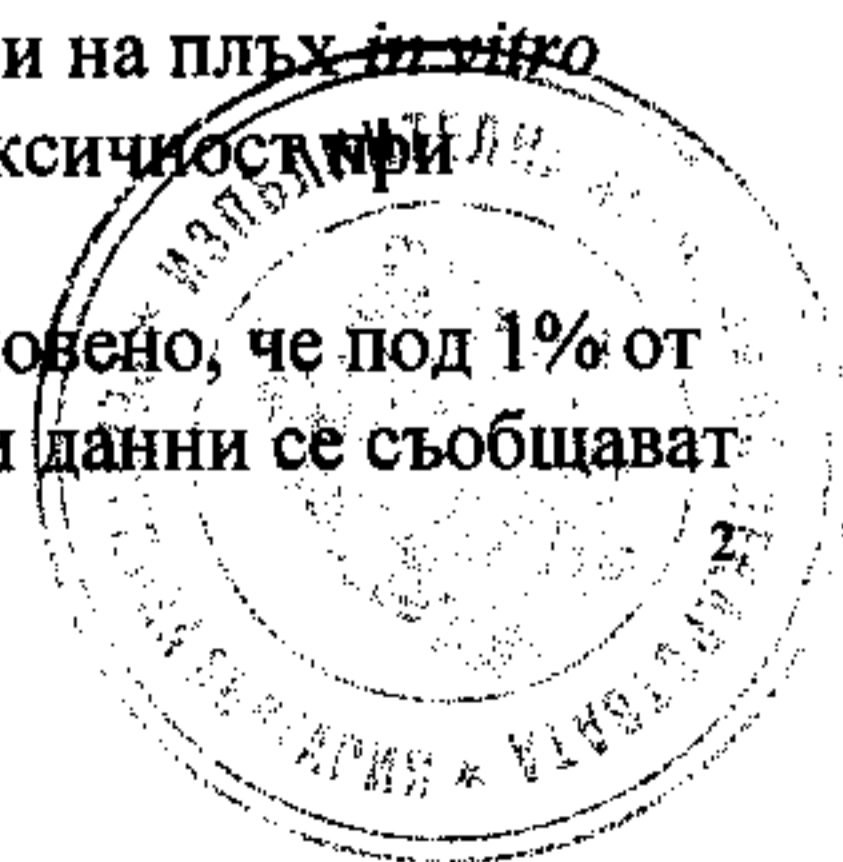
Хроничното приемане на антиконвулсанти и на перорални контрацептивни стероиди индуцира чернодробните ензими и може да затрудни достигането на терапевтични нива на paracetamol посредством ускоряване на first pass метаболизма или клирънса.

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността на употребата на CALPOL през бременността не е адекватно установена. Paracetamol преминава през плацентата и достига в системната циркулация на плода в концентрации, подобни на тези в системната циркулация на майката. Съществуват, обаче, епидемиологични доказателства, че приемът на терапевтични дози paracetamol от бременната жена за кратко време не се асоциира с тератогенни ефекти при човека.

Въпреки че paracetamol има доказана фетотоксичност при ембриони на плъх *in vitro* (вж. точка 5.3), проведени *in vivo* проучвания не показват ембриофетотоксичност при плъхове в дози до 250 mg/kg/ден.

В едно фармакокинетично изпитване на 12 кърмещи майки е установено, че под 1% от 650 mg перорална доза, приета от майката, се отделя в кърмата. Подобни данни се съобщават



и от други изпитвания, следователно приеманите от майките терапевтични дози не представляват риск за детето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е вероятно да предизвика ефект.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Paracetamol се използва широко и когато се приема в препоръчаните дози нежеланите реакции са леки и нечести, а съобщенията за нежелани реакции са редки.

Рядко се наблюдават кожни обриви и други алергични реакции.

Повечето съобщения за нежелани реакции на парацетамола са свързани с предозирането на лекарството.

Регистрирани са изолирани случаи на тромбоцитопенична пурпура, хемолитична анемия и агранулоцитоза.

При един пациент, приемал paracetamol в терапевтични дози за около година, се съобщава за появата на хронична чернодробна некроза, а след ежедневно приемане на големи количества от продукта за по-кратък период се съобщава за появата на чернодробно увреждане. При наблюдение на група пациенти с хроничен активен хепатит не е открита разлика в аномалиите на чернодробната функция сред тези, които дълго време са приемали paracetamol, нито е наблюдавано подобряване на състоянието им след спиране на paracetamol.

Нефротоксичността след приемане на терапевтични дози парацетамол не е често явление, но след продължително прилагане се съобщава за наличие на папиларна некроза.

4.9. Предозиране

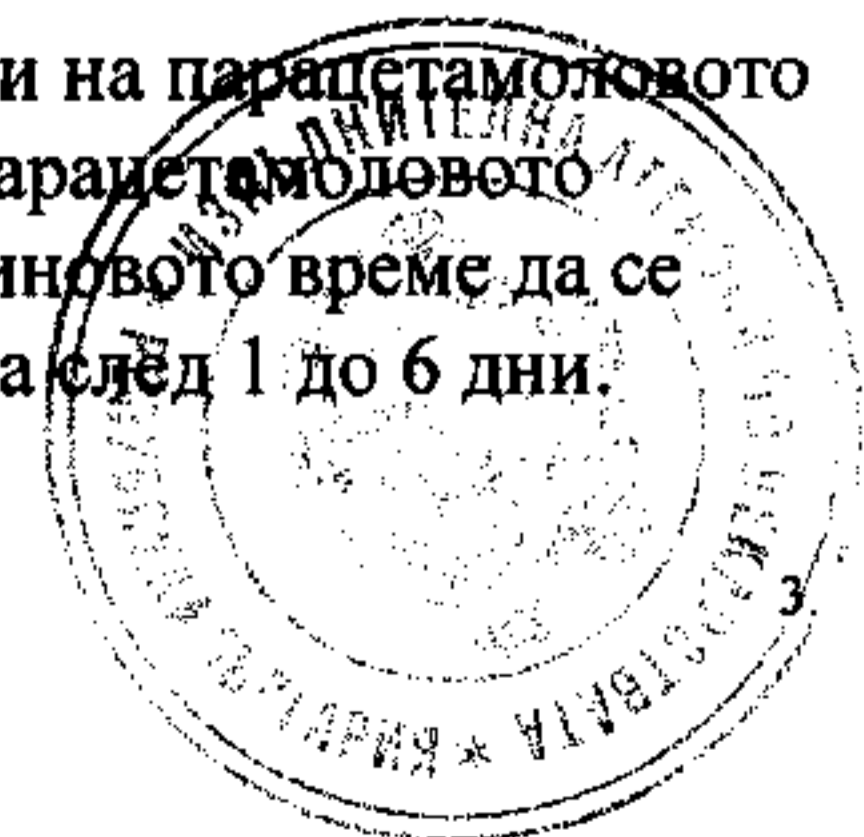
Токсичните ефекти е вероятно да се проявят при възрастни, приели повече от 10 g. Рискът от предозиране е по-висок при пациентите с нецирозно алкохолно чернодробно заболяване. Увреждането на черния дроб при деца след предозиране е относително нечесто.

При предозиране на paracetamol при пациенти с чернодробноклетъчно увреждане полуживотът на paracetamol често се удължава от около 2 часа при здрави възрастни до 4 часа и повече. Увреждане на чернодробните клетки, обаче, е наблюдавано и при пациенти с елиминационен полуживот на paracetamol по-къс от 4 часа. Установено е, че намалената екскреция на $^{14}\text{C}\text{O}_2$ след перорален прием на ^{14}C -aminopyrine по-добре корелира с чернодробноклетъчното увреждане при предозиране на paracetamol, отколкото с плазмената концентрация на paracetamol, полуживота или с конвенционалните чернодробни тестове. При предизвикано от paracetamol фулминантно чернодробно увреждане може да се наблюдава съпътстващо бъбречно увреждане поради тубулна некроза. Честотата, обаче, не е по-голяма при тези пациенти, отколкото при такива с фулминантен хепатит поради други причини. В редки случаи бъбречна тубулна некроза може да се появи около 2 до 10 дни след приема само с минимална хепатотоксичност. Хроничната употреба на алкохол вероятно е допринесла за острия панкреатит, съобщен при един пациент, приел свръхдоза paracetamol.

В допълнение към остро предозиране се съобщава и за чернодробно увреждане и нефротоксични ефекти след ежедневен прием на свръхдоза paracetamol.

Симптоми на предозиране на paracetamol

Бледост, анорексия, гадене и повръщане са чести ранни симптоми на парацетамоловото предозиране. Чернодробната некроза е дозозависимо усложнение на парацетамоловото предозиране. Чернодробните ензими могат да се повишат и протромбиновото време да се удължи на 12 до 48 часа, но клиничните симптоми да се проявяват едва след 1 до 6 дни.



Лечение

За да се предпази пациентът от късно проявяваща се хепатотоксичност, парацетамоловото предозиране трябва да се третира незабавно за ограничаване на резорбцията (стомашен лаваж или активен въглен), последван от N-acetylcysteine венозно или methionine перорално. Methionine не трябва да се прилага при повръщащи пациенти или едновременно с активен въглен.

Достигането на максимални плазмени концентрации при предозиране на paracetamol може да се забави с до 4 часа, поради тази причина, за оценка на риска от хепатотоксичност плазмените концентрации трябва да се измерват най-малко 4 часа след приема. Допълнителна терапия (допълнително methionine, цистеамин венозно или N-ацетилцистеин венозно) обикновено се преценява съобразно концентрацията на paracetamol в кръвта и времето, изминало от поглъщането.

Предлага се прагът за лечението с N-acetylcysteine да се намали с 30-50% при пациенти, които приемат ензим-индуциращи лекарства, които са злоупотребявали с алкохол дълго време или страдат от хронично недोхранване, тъй като тези пациенти може да са по-податливи на токсичните ефекти на paracetamol (вж. точка 4.5.).

Фулминантното чернодробно увреждане, което може да последва предозирането на парацетамола, изисква специализирано лечение.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: N02BE01

Paracetamol има аналгетично и антипиретично действие. Счита се, че терапевтичното му действие е свързано с инхибиране на синтеза на простагландини в резултат от инхибирането на циклооксигеназата. Има доказателства, че paracetamol по-ефективно инхибира централната в сравнение с периферната циклооксигеназа. Противовъзпалителните свойства на paracetamol са слаби. Това може да се обясни с наличието на по-високи нива на клетъчни пероксидази в мястото на възпалението, които пречат на инхибирането на циклооксигеназата от paracetamol. На места, където нивата на клетъчните пероксидази са ниски, напр. при болка и повишена температура, paracetamol може успешно да потисне простагландиновата синтеза.

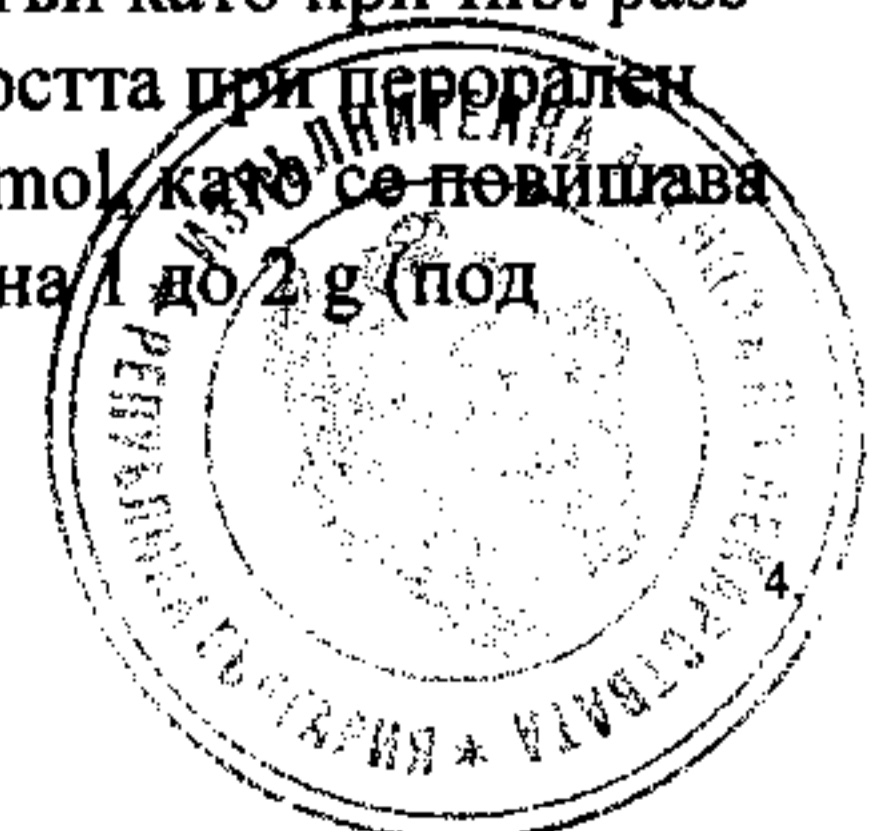
5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Резорбцията на paracetamol се осъществява главно чрез пасивен транспорт от тънките черва. Изпразването на стомаха е фактор, ограничаващ скоростта на резорбцията на перорално приложения paracetamol. Следователно, всяко лекарство, заболяване или смущение, което променя скоростта на изпразване на стомаха, влияе на скоростта на резорбцията на paracetamol.

Върхови плазмени концентрации на paracetamol обикновено се наблюдават между 30 и 90 минути от пероралното му приемане в зависимост от лекарствената форма. Средните максимални плазмени концентрации на paracetamol 12,84 µg/ml са определени след приложение на CALPOL 6+ суспензия (съдържаща 1 g paracetamol) при възрастни.

Наличността на paracetamol в системната циркулация е непълна, тъй като при first pass метаболизма се губят различни количества от лекарството. Бионаличността при перорален прием при възрастни изглежда зависи от приетото количество paracetamol, като се повишава от 63% от приетата доза от 500 mg до близо 90% от дозата след прием на 1 до 2 g (под формата на таблетки).



Разпределение

Разпределението на paracetamol в повечето телесни течности е равномерно, като изчисленият обем на разпределение е 0,95 l/kg. Обемът на разпределение в телесни течности (Vd/F) при децата и новородените е вероятно сходен с този при възрастните. След прием на терапевтична доза няма забележимо свързване на paracetamol с плазмените протеини.

Метаболизъм и елиминиране

Плазменият полуживот на paracetamol след прием на терапевтични дози е в рамките на 1,5-2,5 часа. Paracetamol се метаболизира в черния дроб, като при човека се идентифицират няколко метаболита. Двата главни метаболита, които се екскретират в урината, са глюкуронид и сулфатни конюгати. Около 10% от приетия paracetamol се конвертира, през страничен метаболитен път, чрез оксидазната система със смесена функция на цитохром P-450, до един реактивен метаболит acetamidoquinone. Този метаболит бързо конюгира с редуциран глутатион и се екскретира като цистеин и конюгати на меркаптуровата киселина. При прием на големи количества paracetamol е възможно да се получи изчерпване на чернодробния глутатион, което води до прекомерно акумулиране в хепатоцитите на acetamidoquinone, който се свързва ковалентно с жизненоважните чернодробни клетъчни макромолекули. При предозиране това може да доведе до чернодробна некроза. Общият клирънс на paracetamol след прием на единична доза (1000 mg i.v.) е приблизително 5 ml/min/kg.

Екскрецията през бъбреците включва гломерулна филтрация и пасивна обратна резорбция, сулфатните и глюкуронидните конюгати са обект на активна бъбречна тубулна секреция. Бъбречният клирънс на paracetamol зависи от дебита на урината, но не и от рН.

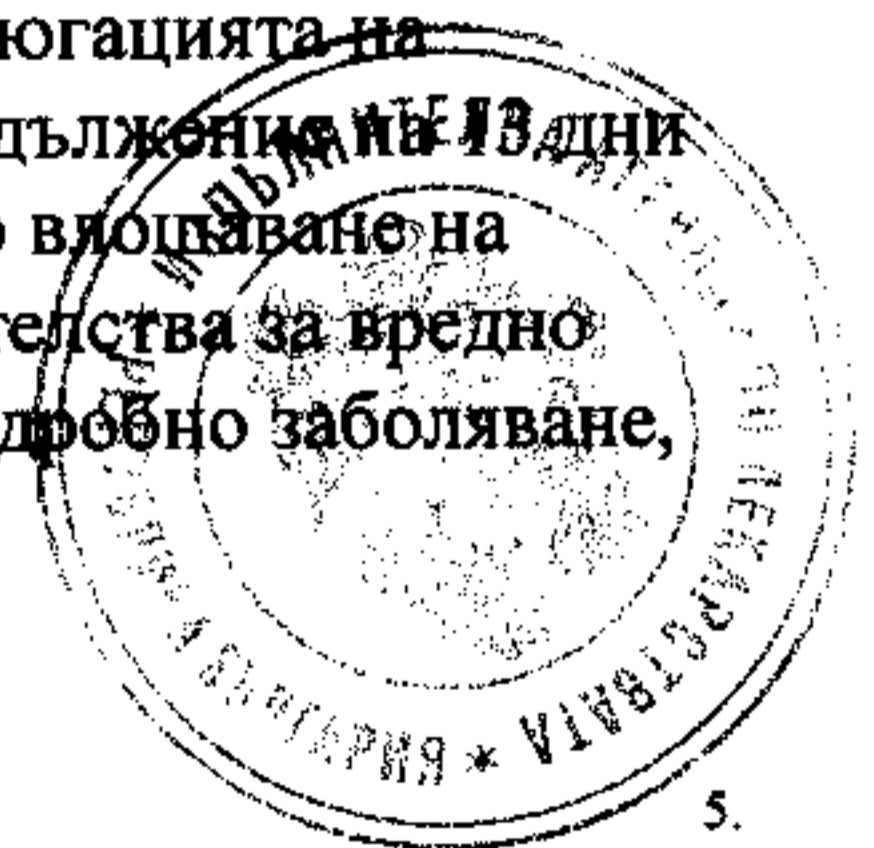
По-малко от 4% от приложената доза се екскретира като непроменен paracetamol. При здрави хора приблизително 85-95% от терапевтичната доза се екскретира в урината в рамките на 24 часа.

Фармакокинетика при пациенти с бъбречни увреждания

Средният плазмен полуживот е сходен при нормалните хора и пациентите с бъбречни увреждания между 2-8 часа, но при пациентите с бъбречни увреждания paracetamol се елиминира по-бавно между 8-ия и 24-ия час. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност се появява отчетливо акумулиране на глюкуронидни и сулфатни конюгати. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е възможно по-голямо елиминиране на задържаните парацетамолови конюгати с ограничена регенерация на основната форма. Увеличаване на интервала между дозите paracetamol се препоръчва при възрастни с хронична бъбречна недостатъчност. Хемодиализата може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на paracetamol и поради тази причина за поддържане на терапевтични плазмени концентрации да се наложи прилагане на допълнителни дози paracetamol.

Фармакокинетика при пациенти с чернодробна недостатъчност

Средният плазмен полуживот на paracetamol е сходен при нормалните хора и при пациентите с леко чернодробно заболяване, но е значително удължен (с приблизително 75%) при пациентите с тежко чернодробно заболяване. Клиничната значимост, обаче, на удължения полуживот е неясна, тъй като няма доказателства за акумулиране на лекарството или хепатотоксичност при пациентите с чернодробни заболявания и конюгацията на глутатиона не е влошена. Приложението на 4 g paracetamol дневно в продължение на 13 дни при 20 пациента с хронична стабилна чернодробна болест не е довело до влошаване на чернодробната функция. При леко чернодробно заболяване няма доказателства за вредно действие на paracetamol, приеман в терапевтични дози. При тежко чернодробно заболяване, обаче, плазменият полуживот на paracetamol е значително удължен.



Фармакокинетика при пациенти в напреднала възраст

Приема се, че разликите във фармакокинетичните параметри, наблюдавани между здрави млади хора и здрави хора в напреднала възраст не са клинично значими. Въпреки това, съществуват известни доказателства, които предполагат, че серумният полуживот на paracetamol отчетливо се удължава (с приблизително 84%), а клирънсът намалява (с приблизително 47%) при немошните обездвижени пациенти в напреднала възраст в сравнение със здрави млади пациенти.

Фармакокинетика при деца

Клинични изпитвания са показали, че при новородени на 0-2 дни и деца на 3-10 години paracetamol sulphate е основният метаболит на paracetamol. Данните при възрастни и деца над 12-годишна възраст показват, че основният метаболит е глюкурониден конюгат. Няма, обаче, значими свързани с възрастта разлики в общата скорост на елиминиране на paracetamol или в общото количество лекарство, което се установява в урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

С помощта на бактериални изследвания за мутагенност е установено че paracetamol не е мутагенен, въпреки че е наблюдаван явен кластогенен ефект в клетки от бозайници *in vitro* след експозиция на paracetamol (3 и 10 mM в продължение на 2 часа). Изследванията *in vivo* за мутагенност на paracetamol при бозайници са ограничени и показват противоречиви резултати. Поради тази причина информацията е недостатъчна, за да се определи дали paracetamol представлява мутагенен риск при човека.

Карциногенност

Наблюдавано е повишение в честотата на някои тумори след перорално приложение на paracetamol при плъхове и мишки. Няма адекватни доказателства, за да се определи карциногенният потенциал на paracetamol при човека.

Тератогенност

В култивирани ембриони на плъх е наблюдавано развитие на аномалии като менинго- и енцефалоцеле и непълно затваряне на хордалната дъга след експозиция на paracetamol в продължение на 48 часа при концентрации от 0,3 mM и по-високи. Това представлява продължителност на експозицията 12 пъти по-голяма, отколкото при човека (paracetamol в терапевтични дози обикновено се изчиства от кръвния ток за 4 часа) и концентрация на експозицията еквивалентна на максималната плазмена концентрация при човека (0,15 mM) след приложение на 1,5 g paracetamol.

Фертилитет

Наблюдавана е атрофия на тестисите при мъжки плъхове при перорален прием на големи дози paracetamol (500 mg/kg) в продължение на 70 дни. Няма данни за ефектите на paracetamol върху фертилитета при човека.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Захарен сироп
Разтвор на сорбитол
Глицерол
Ксантанова гума
Метилхидроксибензоат
Кармазин



Ягодова есенция
Пречистена вода

6.2. Несъвместимости

CALPOL суспензия НЕ трябва да се разрежда.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се пази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка: бутилка от тъмно стъкло с пластмасова капачка, защитена от отваряне от деца.

Всяка опаковка съдържа мерителна лъжичка от бяла пластмаса.

Количество в една опаковка: 100 ml

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex UB6 0NN
Великобритания

8. Номер на разрешението за употреба

№ 9600306

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешение: 13 декември 1996 г.

Дата на последно подновяване: 09 януари 2003 г.

10. Дата на актуализиране на текста

