**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

EFFERALGAN C 330 mg/200 mg putojošās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra putojošā tablete satur 330 mg paracetamola (*paracetamolum)* un 200 mg askorbīnskābes

*(acidum ascorbicum)*.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: nātrija benzoāts (E211) (50 mg tabletē), nātrijs (330 mg tabletē), sorbīts (E420) (300 mg tabletē).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Putojošā tablete.

Tablete ir balta, ar dalījuma līniju.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Vieglu vai vidēji stipru sāpju mazināšana. Drudža īslaicīga mazināšana.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Iekšķīgai lietošanai.

Putojošā tablete pilnīgi jāizšķīdina glāzē ar lielu ūdens daudzumu un tūlīt jāizdzer. Regulāra lietošana novērš sāpju stipruma vai ķermeņa temperatūras svārstības. Tabletes nedrīkst sakošļāt vai norīt.

Šīs zāles drīkst lietot pieaugušie un bērni, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 25 kg (aptuveni 8 gadus veci un vecāki).

Pieaugušie

Ieteicamā reizes deva pieaugušajiem un bērniem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk (aptuveni 15 gadus veci un vecāki), ir 1 vai 2 putojošās tabletes, ko nepieciešamības gadījumā atkārtoti lieto pēc 4 stundām, nepārsniedzot 9 putojošās tabletes (3 g paracetamola) diennaktī. Starp lietošanas reizēm vienmēr jābūt 4 stundas ilgam starplaikam.

Bērni

Bērniem devas jānosaka, ņemot vērā ķermeņa masu. Aptuvenais bērnu vecums un ķermeņa masa ir tikai orientējoši. Paracetamola ieteicamā diennakts deva ir 60 mg/kg, kas jāsadala 4 līdz 6 reizes devās un jālieto ar regulāriem intervāliem, piemēram, 15 mg/kg ik pēc 6 stundām vai 10 mg/kg ik pēc 4 stundām. Bērniem **gan dienas, gan nakts laikā** intervāliem starp lietošanas reizēm jābūt regulāriem, ieteicamais intervāls ir 6 stundas, un tam jābūt ne mazākam par 4 stundām.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa**  *(aptuvenais vecums)* | **25-30 kg**  *(8-10 gadi)* | **30-35 kg**  *(10-12 gadi)* | **35-50 kg**  *(12-15 gadi)* |
| **Reizes deva,**  **putojošo tablešu skaits** | **1** | **1-2** | **1-2** |
| Maksimālā dienas deva,  putojošo tablešu skaits | 4 | 5 | 6 |

Gados vecākiem pacientiem deva parasti nav jāpielāgo.

Ja simptomi saglabājas ilgāk nekā trīs dienas vai šajā laikā pastiprinās, zāļu lietošana jāizvērtē atkārtoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem mazākais starplaiks starp zāļu lietošanas reizēm jāmaina atbilstoši turpmāk norādītajai shēmai (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatinīna klīrenss** | **Dozēšanas starplaiks** |
| CrCl ≥50 ml/min | 4 stundas |
| CrCl 10-50 ml/min | 6 stundas |
| CrCl <10 ml/min | 8 stundas |

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāsamazina deva vai jāpagarina intervāls starp lietošanas reizēm. Maksimālā diennakts deva nedrīkst pārsniegt 60 mg/kg/dienā (nepārsniedzot 2g/dienā) šādos gadījumos:

• pieaugušajiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka kā 50 kg;

• hronisks alkoholisms;

• hroniska vai aktīva aknu slimība, jo īpaši viegla vai vidēji smaga hepatocelulāra mazspēja;

• Žilbēra sindroms (iedzimta hiperbilirubinēmija);

• hroniski uztura uzņemšanas traucējumi (mazas aknu glutationa rezerves);

• dehidratācija.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Diagnosticēta paaugstināta jutība pret paracetamolu, askorbīnskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Smaga hepatocelulāra mazspēja vai dekompensēta aktīva aknu slimība.
* Nefrolitiāze, ja C vitamīna deva pārsniedz 1 g diennaktī.
* Fruktozes nepanesība.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ja simptomi saglabājas ilgāk nekā trīs dienas, zāļu lietošana jāizvērtē atkārtoti.

Lai izvairītos no pārdozēšanas, jāpārbauda, vai vienlaicīgi netiek lietotas citas zāles, kas satur paracetamolu, tostarp gan bezrecepšu, gan recepšu zāles.

Vienlaicīga acetilsalicilskābes vai nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana nav pamatota.

Paracetamols jālieto ar piesardzību šādos gadījumos:

* Žilbēra sindromu (iedzimtu hiperbilirubinēmiju);
* glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes (G6FD) deficītu (var izraisīt hemolītisko anēmiju);
* smagu nieru mazspēju;
* ārstēšanās laikā nav ieteicams lietot alkoholu;
* anoreksiju, bulīmiju, kaheksiju vai hroniskiem uztura uzņemšanas traucējumiem (mazas aknu glutationa rezerves);
* dehidratāciju, hipovolēmiju.

Ja pretsāpju līdzekļus lieto ilgstoši (>3 mēnešus) pacientiem ar hroniskām galvassāpēm, lietojot ik pēc divām dienām vai biežāk, galvassāpes var attīstīties vai pastiprināties. Galvassāpes, ko izraisa pārmērīga pretsāpju līdzekļu lietošana *(MOH — Medication-Overuse Headache*), nevajadzētu ārstēt, palielinot devu. Šādos gadījumos, konsultējoties ar ārstu, pretsāpju līdzekļu lietošana jāpārtrauc.

Ja rodas akūts hepatīts, šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc. Netīša pārdozēšana var izraisīt smagus aknu bojājumus un nāvi.

Nepārsniegt ieteicamo devu. Paracetamola lietošana, pārsniedzot ieteikto devu, rada ļoti nopietna aknu bojājuma risku. Aknu bojājuma klīniskās izpausmes parasti rodas 1 - 2 dienas pēc paracetamola pārdozēšanas. Izteiktākie aknu bojājuma simptomi parasti novērojami pēc 3 - 4 dienām. Cik ātri vien iespējams, jāsāk terapija ar antidotu.

EFFERALGAN C piesardzīgi jālieto pacientiem ar dzelzs metabolisma traucējumiem, noslieci uz nierakmeņu veidošanos vai glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficītu.

Šīs zāles satur 50 mg nātrija benzoāta katrā putojošajā tabletē.

Šīs zāles satur 330 mg (14,3 mmol) nātrija vienā putojošajā tabletē, kas ir līdzvērtīgi 16,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Maksimālajā dienas devā (9 putojošajās tabletēs) ir aptuveni 149% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem un ir uzskatāms, ka šīs zāles ir ar “lielu” nātrija daudzumu. Tas jāņem vērā pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Šīs zāles satur 300 mg sorbīta (E420) katrā putojošajā tabletē. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu. Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot/saņemt šīs zāles.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Lietošana vienlaikus ar fenitoīnu var samazināt paracetamola efektivitāti un palielināt hepatotoksicitātes risku. Pacientiem, kuri lieto fenitoīnu, jāizvairās no lielām paracetamola devām un/vai ilgstošas tā lietošanas. Jānovēro, vai pacientiem nerodas hepatotoksicitātes izpausmes.

*Enzīmus inducējoši savienojumi*: paracetamolu lietojot vienlaikus ar enzīmus inducējošiem savienojumiem, jāievēro piesardzība. Šādu savienojumu piemēri ir barbiturāti, izoniazīds, karbamazepīns, rifampīns un etilspirts.

Antikoagulanti: vienlaicīga paracetamola lietošana ar kumarīniem, tostarp varfarīnu, var nedaudz izmainīt INR rādītājus. Ilgstoši un regulāri lietojot paracetamolu vienlaicīgi ar perorāliem antikoagulantiem, var palielināties asiņošanas risks. Šādā gadījumā jāveic INR rādītāju pastiprināta kontrole periodā, kad zāles tiek lietotas kopā un nedēļu pēc paracetamola terapijas pārtraukšanas.

Paracetamols var nozīmīgi palielināt hloramfenikola eliminācijas laiku un palielināt toksicitāti, ja to lieto kopā ar hloramfenikolu.

Var palielināties neitropēnijas risks, ja paracetamolu un zidovudīnu (AZT) lieto vienlaikus. Tāpēc paracetamolu kopā ar zidovudīnu drīkst lietot tikai gadījumā, ja tā ordinējis ārsts.

Probenecīds samazina paracetamola klīrensu gandrīz divas reizes, nomācot tā konjugāciju ar glikuronskābi. Lietojot vienlaikus ar probenecīdu, jāapsver paracetamola devas samazināšana.

Salicilamīds var palielināt paracetamola eliminācijas pusperiodu.

Paracetamola absorbciju veicina metoklopramīds un domperidons.

Paracetamola absorbciju palēnina holestiramīns.

Flukloksacilīns: jāievēro piesardzība, nozīmējot flukloksacilīnu vienlaicīgi ar paracetamolu paaugstinātā metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (*high anion gap metabolic acidosis*, *HAGMA*) riska dēļ, jo īpaši pacientiem ar paaugstinātu glutationa deficīta riska faktoru, tādiem kā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu vai hronisku alkoholismu. Ieteicama rūpīga pacientu novērošana, lai atklātu skābju-bāzu līdzsvara traucējumu parādīšanos, proti, *HAGMA*, tostarp noteiktu 5-oksoprolīnu urīnā.

*Ietekme uz laboratorisko izmeklējumu rezultātiem*

Paracetamola lietošana var traucēt urīnskābes noteikšanu asinīs ar fosfovolframskābes metodi un glikozes noteikšanu asinīs ar glikozes oksidāzes-peroksidāzes metodi.

*Deferoksamīns*: lielas C vitamīna devas lietošana vienlaikus ar kompleksveidojošo līdzekli deferoksamīnu dzelzs daudzumu audos var palielināt līdz toksiskam līmenim un izraisīt sirds mazspēju.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Liels daudzums datu par grūtniecēm neliecina ne par anomālijas izraisošu iedarbību, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Epidemioloģisko pētījumu rezultāti par neiroloģisko attīstību bērniem, kuri *in utero* pakļauti paracetamola iedarbībai, nav viennozīmīgi.

Ja klīniski nepieciešams, paracetamolu var lietot grūtniecības laikā, taču tas jālieto mazākajā efektīvajā devā iespējami īsāko laiku un iespējami retāk.

Barošana ar krūti

Pēc iekšķīgas lietošanas paracetamols nelielā daudzumā izdalās ar mātes pienu. Saņemti ziņojumi par izsitumu rašanos zīdaiņiem. Tomēr paracetamolu drīkst lietot barošanas ar krūti periodā. Sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, lietojot Efferalgan C, jāievēro piesardzība.

C vitamīns no mātes augļa asinīs nonāk ar aktīva transportmehānisma palīdzību. C vitamīns tiek izvadīts ar cilvēka pienu.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav novērota.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

**Paracetamols**

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā atsevišķos gadījumos ziņots par turpmāk norādītajām paracetamola nevēlamajām blakusparādībām, kas grupētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai, tādēļ to sastopamība (biežums) nav zināma.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Biežums** | **Nevēlamā blakusparādība** |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Nav zināmi | trombocitopēnija, leikopēnija, neitropēnija |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Nav zināmi | caureja, vēdersāpes |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | Nav zināmi | paaugstināts aknu enzīmu līmenis, aknu mazspēja, aknu nekroze, hepatīts |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Nav zināmi | anafilaktiska reakcija (ieskaitot hipotensiju), anafilaktiskais šoks, paaugstinātas jutības reakcijas, angioedēma |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Nav zināmi | nātrene, eritēma, izsitumi, purpura, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze, toksiskā epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms |

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

*Ļoti reti*: saskaņā ar datiem, kas iegūti klīniskajos un epidemioloģiskajos pētījumos, pretsāpju līdzekļu ilgtermiņa lietošanas rezultātā var rasties nefropātija, tajā skaitā nieru papilāra nekroze, intersticiāls nefrīts un sekundārs pielonefrīts.

Ļoti retos gadījumos ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (vienkāršiem ādas izsitumiem, eritēmu vai nātreni, kā arī angioedēmu un anafilaktisko šoku). Ja rodas paaugstinātas jutības reakcija, šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc.

Paracetamols var izraisīt smagas ādas reakcijas, tādas kā akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP), Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze (TEN), kas var izraisīt nāvi. Pacienti ir jāinformē par smagu ādas reakciju pazīmēm un zāļu lietošana ir jāpārtrauc pēc pirmo ādas izsitumu vai citu paaugstinātas jūtības pazīmju parādīšanās.

**C vitamīns**

Dažiem pacientiem lielas C vitamīna devas (vairāk par 1 g) var veicināt skābeņskābes vai urīnskābes sāļu nierakmeņu veidošanos un pastiprināt hemolīzi pacientiem ar G6FD deficīta hroniskās hemolīzes formu.

C vitamīna pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par turpmāk norādītajām nevēlajām blakusparādībām.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Biežums** | **MedDRA termins** |
| *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi* | Nav zināmi | vēdersāpes, caureja |
| *Nervu sistēmas traucējumi* | Nav zināmi | reibonis |
| *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi* | Nav zināmi | hiperoksalūrija, hromatūrija |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* | Nav zināmi | nātrene, izsitumi |

Ar paracetamolu/C vitamīnu saistītās nevēlamās blakusparādības

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Biežums** | **MedDRA termins** |
| *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi* | Nav zināmi | agranulocitoze |
| *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi* | Nav zināmi | vēdersāpes |
| *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi* | Nav zināmi | hepatīts |
| *Imūnās sistēmas traucējumi* | Nav zināmi | anafilaktiska reakcija, paaugstināta jutība |
| *Ādas un zemādas audu bojājumi* | Nav zināmi | angioedēma, dermatīts, nieze, izsitumi, nātrene |

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**

**Paracetamols**

Pacientiem ar aknu slimību, hroniskiem uztura uzņemšanas traucējumiem, hronisku alkoholismu un pacientiem, kuri lieto aknu enzīmu inducētājus, kā arī gados vecākiem pacientiem un it īpaši maziem bērniem ir lielāks saindēšanās risks (bieža ir gan pārdozēšana, lietojot terapeitiskā nolūkā gan nejauša saindēšanās); tā var izraisīt nāvi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Simptomi: parasti pirmo 24 stundu laikā rodas slikta dūša, vemšana, ēstgribas trūkums, svīšana, bālums, savārgums un diaforēze.

Paracetamola pārdozēšana, ja pieaugušie vienā devā lietojuši vairāk par 7,5 g un bērni vienā devā lietojuši vairāk par 140 mg/kg ķermeņa masas, var izraisīt aknu citolīzi, kas var inducēt pilnīgu un neatgriezenisku nekrozi, pēc kuras rodas hepatocelulāra mazspēja, metaboliska acidoze un encefalopātija, kas var izraisīt komu un nāvi.

Vienlaikus novēro palielinātu aknu transamināžu, laktātdehidrogenāzes un bilirubīna līmeni un samazinātu protrombīna līmeni, kas var rasties 12 līdz 48 stundas pēc zāļu lietošanas. Aknu bojājuma klīniskie simptomi parasti izpaužas pēc 1 līdz 2 dienām, bet sasniedz maksimumu pēc 3 līdz 4 dienām.

Ir novēroti reti akūta pankreatīta gadījumi.

Neatliekamās palīdzības pasākumi

* Tūlītēja stacionēšana.
* Zāles ātri jāizvada, veicot kuņģa skalošanu.
* Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāpaņem asins analīze, lai noteiktu paracetamola koncentrāciju plazmā; tas jāveic, cik ātri vien iespējams, bet ne ātrāk par 4 stundām pēc paracetamola norīšanas.
* Pārdozēšanas gadījumā parasti pēc iespējas ātri, ja iespējams 10 stundu laikā pēc lietošanas, iekšķīgi vai intravenozi ievada antidotu N-acetilcisteīnu. N-acetilcisteīns var nodrošināt zināmu aizsardzību pat pēc 16 stundām.
* Simptomātiska terapija.
* Terapijas sākumā un ik pēc 24 stundām jāveic aknu funkciju testi. Vairumā gadījumu aknu transamināžu līmenis normalizējas 1 līdz 2 nedēļu laikā pēc pilnīgas aknu funkciju atjaunošanās. Taču ļoti smagos gadījumos var būt nepieciešama aknu transplantācija.

**C vitamīns**

Askorbīnskābes daudzums, kas pārsniedz organismam nepieciešamo, neizmainītā veidā ātri izdalās urīnā. Askorbīnskābi var izdalīt ar hemodialīzi.

Pacientiem ar G6FD deficītu lielas askorbīnskābes devas var izraisīt hemolīzi.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, anilīna atvasinājumi.

ATĶ kods: N02BE51.

Paracetamolam ir pretsāpju, pretdrudža un ļoti neliela pretiekaisuma iedarbība. Precīzs paracetamola pretsāpju un pretdrudža darbības mehānisms vēl ir jāpierāda. Iespējams, ka tas darbojas centrāli un perifēri, kavējot prostaglandīna sintēzi.

C vitamīns cilvēkiem ir neaizstājams ūdenī šķīstošais vitamīns, jo organismā nav enzīma gulonolaktona oksidāzes, kas nepieciešams tā sintēzei.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

**Paracetamols**

Uzsūkšanās

Lietojot paracetamolu iekšķīgi, uzsūkšanās notiek ātri un pilnīgi. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 10 līdz 60 minūtes pēc zāļu lietošanas.

Izkliede

Paracetamols ātri izplatās vairumā audu. Pieaugušajiem paracetamola izkliedes tilpums ir aptuveni 1‑2 l/kg, bet bērniem tas ir robežās no 0,7 līdz 1,0 l/kg. Maz saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Paracetamols metabolizējas galvenokārt aknās. Divi galvenie metabolisma ceļi ir konjugēšanās, veidojot glikuronīdus un sulfātus. Devai pārsniedzot terapeitiskās robežas, otrais metabolisma ceļš ātri piesātinās. Mazāk nozīmīgā (mazāk par 4%) metabolisma ceļā, ko katalizē citohroms P 450, veidojas aktīvais starpmetabolīts (N-acetilbenzohinona imīns), kas normālu devu lietošanas gadījumā tiek ātri atindēts ar reducētu glutationu un izvadīts urīnā pēc saistīšanās ar cisteīnu un merkaptopurīnskābi. Izteiktas pārdozēšanas gadījumā šī toksiskā metabolīta koncentrācija ir palielināta.

Eliminācija

Eliminācija notiek galvenokārt ar urīnu. 90% lietotās devas tiek izvadīti caur nierēm 24 stundās, galvenokārt glikuronīdu konjugātu (aptuveni 60%) un sulfātu konjugātu (aptuveni 30%) veidā. Mazāk nekā 5% paracetamola izdalās nemainītā veidā. Pēc iekšķīgas lietošanas eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 2 stundas.

Īpašas pacientu grupas

*Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 10 ‑ 30 ml/min)*: paracetamola izvadīšana ir nedaudz kavēta. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem arī glikuronīda un sulfāta konjugātu izvadīšana ir lēnāka nekā veseliem cilvēkiem. Tādēļ pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min) intervālu starp paracetamola devām ieteicams palielināt līdz 6 vai 8 stundām (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*: dažos klīniskos pētījumos konstatēts, ka pacientiem ar hroniskiem aknu darbības traucējumiem, tai skaitā alkoholisma izraisītas cirozes gadījumā, ir mēreni paracetamola metabolisma traucējumi, par ko liecina paaugstināta paracetamola koncentrācija plazmā un ilgāks eliminācijas pusperiods. Šajos ziņojumos paracetamola eliminācijas pusperioda palielināšanās plazmā tika saistīta ar nomāktu aknu sintēzes spēju. Tādēļ paracetamols piesardzīgi jālieto pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, bet tā lietošana kontrindicēta tad, ja pacientam ir dekompensēta aktīva aknu slimība, īpaši alkoholisma izraisīts hepatīts, jo ir inducēts CYP 2E1 un tādēļ pastiprināti veidojas paracetamola hepatotoksiskais metabolīts.

*Gados vecāki cilvēki*: var būt nedaudz mainīta paracetamola farmakokinētika un metabolisms. Šai pacientu grupā deva parasti nav jāpielāgo.

*Jaundzimušie, zīdaiņi un bērni*: zīdaiņiem un bērniem novērotie paracetamola farmakokinētiskie raksturlielumi ir līdzīgi tiem, kas novēroti pieaugušajiem; izņēmums ir eliminācijas pusperiods plazmā, kas ir nedaudz īsāks (aptuveni 2 stundas) nekā pieaugušajiem. Jaundzimušajiem eliminācijas pusperiods plazmā ir ilgāks nekā zīdaiņiem (aptuveni 3,5 stundas). Jaundzimušie, zīdaiņi un bērni līdz 10 gadu vecumam izvada nozīmīgi mazāk glikuronīda konjugātu un vairāk sulfāta konjugātu nekā pieaugušie. Kopējā paracetamola un tā metabolisma produktu izvadīšana nemainās atkarībā no vecuma.

**C vitamīns**

Askorbīnskābe viegli uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta un plaši izplatās organisma audos. Askorbīnskābe atgriezeniski oksidējas par dehidroaskorbīnskābi; neliela daļa metabolizējas par askorbāt-2-sulfātu, kas nav aktīvs, un skābeņskābi, kas tiek izdalīta urīnā. Ja tiek uzņemts vairāk kā nepieciešams, pārpalikums izdalās urīnā.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Standartpētījumi, izmantojot šobrīd spēkā esošos standartus toksiskas ietekmes uz reproduktivitāti un

attīstību vērtēšanai, nav pieejami.

Paracetamola ietekmi, lietojot kopā ar uzturu žurkām un pelēm, vērtēja 0, 600, 3000 un 6000 PPM līmenī divus gadus. Paracetamola kancerogēnu ietekmi žurku tēviņiem, kā arī peļu tēviņiem un mātītēm nekonstatēja. Pretrunīgi vērtējamu kancerogēnu aktivitāti konstatēja žurku mātītēm, jo bija palielināts mononukleāro šūnu leikozes biežums.

Salīdzinošs literatūras pārskats par paracetamola genotoksicitāti un kancerogenitāti liecināja, ka acetaminofēna genotoksiskā darbība rodas, tikai lietojot devas, kas lielākas par ieteiktām un kas rada smagu toksisku ietekmi, arī izteiktu aknu un kaulu smadzeņu toksicitāti. Lietojot terapeitiskas paracetamola devas, līmenis, kas rada genotoksiku ietekmi, netiek sasniegts. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kancerogēnu ietekmi, lietojot devas, kas nav hepatotoksiskas. Paracetamola audzējus izraisošu ietekmi novēroja agrāk veiktos pētījumos, lietojot tikai ļoti lielas, citotoksiskas devas.

Nav drošu liecību par iespējamo kancerogenitāti, mutaģenēzi vai reproduktīvās sistēmas traucējumu saistību ar C vitamīna lietošanu.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Kālija hidrogēnkarbonāts,

bezūdens citronskābe,

nātrija hidrogēnkarbonāts,

sorbīts (E420),

nātrija dokuzāts,

povidons,

nātrija benzoāts (E211).

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā tūbiņā, lai pasargātu no mitruma.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Vienā polipropilēna tūbiņā ir 10 putojošās tabletes. Tūbiņa ir aizvākota ar polietilēna aizbāzni, kas satur mitrumu uzsūcošu vielu.

Vienā kastītē ir 1 vai 2 tūbiņas (pa 10 vai 20 putojošām tabletēm katrā iepakojumā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

UPSA SAS

3, rue Joseph Monier

92500 Rueil-Malmaison

Francija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

97-0237

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1997. gada 4. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 25. septembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2022