

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIOTENZA, 300 mg + 380 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 300 mg paracetamolu (*Paracetamolum*) i 380 mg metokarbamolu (*Methocarbamolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól w ilości 2 mmol/tabletkę (4,2 mg/tabletkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, podługne, obustronnie wypukłe tabletki, gładkie po obu stronach, o wymiarach: wysokość 6,0-7,0 mm, szerokość $8,0 \pm 0,2$ mm, długość $19,0 \pm 0,2$ mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawowe bolesnych skurczów mięśni związanych z ostrymi zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

4.2.1 Dawkowanie

Leczenie metokarbamolem powinno trwać tak krótko jak to tylko możliwe. Z chwilą, gdy objawy bólowe będą zanikać, należy przerwać leczenie.

Dorośli: 2 tabletki co 4-6 godzin (od czterech do sześciu razy w ciągu doby), w zależności od stopnia nasilenia objawów. Maksymalna dawka dobową to 12 tabletek.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku niewydolności nerek należy zmniejszyć dawkę w zależności od wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego, zgodnie z poniższą tabelą:

<u>Przesączanie kłębuszkowe</u>	<u>Dawka</u>
10-50 ml/min	1 tabletka co 6 godzin
<10 ml/min	1 tabletka co 8 godzin

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku niewydolności wątroby nie należy przekraczać 2 g paracetamolu w ciągu 24 godzin (maksymalnie 6 tabletek na dobę podzielonych na 3-6 dawek) (patrz punkt 4.4).

Ze względu na to, że półokres eliminacji metokarbamolu może być większy w tej grupie pacjentów, wskazane mogą być większe przerwy między dawkami.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zaobserwowano wydłużony półokres eliminacji paracetamolu a także stwierdzono, że połowa dawki metokarbamolu może wystarczyć w celu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej. Dlatego zaleca się zmniejszenie dawki do 1 tabletki co 4 godziny lub do 2 tabletek co 8 godzin.

Dzieci i młodzież

Nie stosować leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3).

4.2.2 Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki połknąć, bez rozgryzania, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne (paracetamol lub metokarbamol) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Stan śpiączki lub stan przedśpiączkowy;
- Stwierdzone uszkodzenie mózgu;
- Napady konwulsji lub padaczka w wywiadzie;
- Miastenia gravis;
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.

4.4 Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie więcej niż jednego produktu leczniczego zawierającego paracetamol może wywołać objawy zatrucia (patrz punkt 4.9). Należy poinformować pacjenta przed możliwym ryzykiem zatrucia wywołanego niezamierzonym jednoczesnym stosowaniem więcej niż jednego produktu leczniczego zawierającego paracetamol. Objawy w przebiegu zatrucia paracetamolem mogą pojawić się zarówno po przyjęciu jednej dodatkowej dawki, jak i w następstwie wielokrotnego przyjęcia zbyt wysokich dawek paracetamolu (patrz punkt 4.9).

Ten produkt leczniczy należy przyjmować ostrożnie, unikając długotrwałego leczenia u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, anemią, z chorobami serca lub płuc.

Stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentów spożywających często alkohol może doprowadzić do uszkodzenia wątroby. U pacjentów z przewlekłą chorobą alkoholową nie należy stosować więcej niż 2 g paracetamolu na dobę (maksymalnie 6 tabletek paracetamolu na dobę). Nie należy pić alkoholu w trakcie leczenia produktem leczniczym.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z astmą wrażliwych na działanie kwasu acetylosalicylowego, ponieważ opisywano pojawienie się reakcji bronchospastycznych niewielkiego stopnia po przyjęciu paracetamolu (reakcja krzyżowa) (patrz punkt 4.8). Mimo że te objawy zaobserwowano u niewielkiej liczby pacjentów, w niektórych przypadkach reakcje mogą mieć ciężki przebieg, zwłaszcza, gdy lek jest podawany w wysokich dawkach.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

Szczególne grupy pacjentów:

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Należy zachować ostrożność w stosowaniu produktu leczniczego u pacjentów niewydolnością nerek lub wątroby. U tych pacjentów metokarbamol należy podawać ostrożnie, unikając długotrwałego leczenia. Pacjenci, u których występuje niewydolność nerek, powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem produktu leczniczego, ponieważ może okazać się konieczne dostosowanie jego dawki (patrz punkt 4.2). W przypadku ciężkiej niewydolności nerek sporadyczne stosowanie paracetamolu jest dopuszczalne, ale stosowanie przez dłuższy czas dużych dawek może zwiększyć ryzyko pojawienia się działań niepożądanych ze strony wątroby lub nerek.

Zaleca się ostrożność w podawaniu paracetamolu pacjentom z łagodną niewydolnością wątroby do umiarkowanej (włącznie z zespołem Gilberta), ciężką niewydolnością wątroby (w skali Childa-Pugha >9), ostrym zapaleniem wątroby, niedoborem glutationu, odwodnieniem, przewlekłym niedożywieniem i nadużywaniem alkoholu w wywiadzie (patrz punkt 4.2), jak również leczonym jednocześnie induktorami enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.5).

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych

Paracetamol może zniekształcać wyniki badań analitycznych, m.in. oznaczanie kwasu moczowego lub glukozy.

Metokarbamol może wpływać na zmianę barwy niektórych testów analitycznych, takich jak oznaczanie zawartości kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) z zastosowaniem nitrosonaftolu jako odczynnika oraz przy oznaczaniu kwasu wanilinomigdałowego (VMA) przy zastosowaniu metody Gitlowa. Opisano także, że u niektórych pacjentów barwa próbek podczas przechowywania ulega zmianie i mocz staje brązowy, czarny, niebieski lub zielony.

Produkt leczniczy zawiera 4,2 mg sodu na każdą 1 tabletkę co odpowiada 0,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Metokarbamol:

Metokarbamol może nasilać działanie innych leków przeciwdepresyjnych i środków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy, takich jak alkohol, barbiturany, leki przeciwbólowe i zmniejszające łaknienie.

Może nasilać także działanie leków przeciwocholinergicznych, takich jak atropina oraz niektóre leki psychotropowe.

Metokarbamol może wykazywać działanie hamujące wobec pirydostygminy bromku. Z tego powodu należy stosować go ostrożnie u pacjentów z miastenią (miastenia gravis) leczoną inhibitorami acetylocholinesterazy.

Paracetamol:

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie, gdzie wytwarza hepatotoksyczne metabolity, dlatego może wchodzić w interakcje z lekami, które używają tych samych dróg metabolizowania. Do takich leków należą:

- Doustne leki przeciwzakrzepowe (**acenokumarol, warfaryna**): Przewlekłe przyjmowanie dawek paracetamolu większych niż 2 g na dobę jednocześnie z powyższymi lekami może nasilić działanie przeciwzakrzepowe spowodowane prawdopodobnie zmniejszeniem, wskutek interferencji z enzymami biorącymi udział w syntezie wątrobowej, czynników koagulacji zależnych od witaminy K. Interakcje między paracetamolem a doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe i z tego powodu stanowić ryzyko krwotoków. Ze względu na stosunkowo niewielkie znaczenie kliniczne dawek niższych niż 2 g na dobę w trakcie stosowania leków przeciwzakrzepowych należy rozważyć zastosowanie

terapii alternatywnej dla salicylanów u pacjentów z terapią przeciwwzakrzepową. Należy uwzględnić okresowe kontrolowanie u tych pacjentów czynnika INR (międzynarodowy czynnik znormalizowany).

- Alkohol etylowy: nasila toksyczność paracetamolu poprzez możliwą indukcję wytwarzania hepatotoksycznych pochodnych paracetamolu.
- Leki antycholinergiczne (glikopironium, propantelina): zmniejszenie wchłaniania paracetamolu z możliwym osłabieniem jego działania poprzez zmniejszenie szybkości opróżniania żołądka.
- Leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, fenobarbital, metylofenobarbital, prymidon): zmniejszenie biodostępności paracetamolu oraz w przypadku przedawkowania, nasilenie hepatotoksyczności ze względu na nasilenie metabolizmu wątrobowego.
- Diuretyki pętlowe: działanie diuretyków może okazać się ograniczone, ponieważ paracetamol zmniejsza wydzielanie prostaglandyn w nerkach oraz aktywność reninową osocza.
- Izoniazyd: zmniejszenie klirensu paracetamolu z możliwym nasileniem jego działania i/lub toksyczności, poprzez zahamowanie jego metabolizmu wątrobowego.
- Lamotrygina: zmniejszenie biodostępności lamotryginy, ze zmniejszeniem jej siły działania poprzez możliwe nasilenie jej metabolizmu wątrobowego.
- Metoklopramid i domperidon: nasilają wchłanianie paracetamolu w jelicie cienkim poprzez wpływ na szybkość opróżniania żołądka, opóźniając rozpoczęcie działania.
- Probenecyd: zwiększa okres półtrwania paracetamolu w osoczu poprzez zmniejszenie jego degradacji i wydalanie metabolitów z moczem.
- Propranolol: zwiększenie stężenia paracetamolu w osoczu poprzez zahamowanie jego metabolizmu wątrobowego.
- Ryfampicyna: zwiększa klirens paracetamolu i powstawanie jego hepatotoksycznych metabolitów poprzez indukcję jego metabolizmu wątrobowego.
- Żywyce jonowymienne (kolestyramina): zmniejszanie wchłaniania paracetamolu z zahamowaniem jego działania poprzez zatrzymanie paracetamolu w jelicie.
- Chloramfenikol: nasila toksyczność chloramfenikolu poprzez możliwe zmniejszenie jego metabolizmu wątrobowego.
- Zydowudyna: skojarzone stosowanie paracetamolu i zydowudyny nasila ryzyko zmniejszenia liczby białych krwinek (neutropenia). Z tego powodu paracetamol nie powinien być podawany łącznie z AZT, chyba że został przepisany przez lekarza.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży lub planujących ciążę, a zwłaszcza w początkowej fazie ciąży, chyba że według opinii lekarza, korzyści terapeutyczne będą wyższe niż możliwe ryzyko jego zastosowania.

Paracetamol

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

Metokarbamol

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania metokarbamolu wobec wystąpienia działań niepożądanych i wad rozwojowych płodu. Opisano pojedyncze przypadki zaburzeń rozwojowych płodu i wad wrodzonych po przedostaniu się metokarbamolu do macicy.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach pod kątem wpływu metokarbamolu na rozmnażanie. Nie ustalono, czy metokarbamol może uszkadzać płód lub zaburzać zdolność do reprodukcji po podaniu go kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Należy zachować ostrożność w trakcie podawania produktu leczniczego kobietom w okresie karmienia piersią.

Metokarbamol i(lub) jego metabolity przenikają do mleka psów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy metokarbamol lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Paracetamol jest wydzielany do mleka w ilościach nieistotnych klinicznie.

Płodność

Płodność męska (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy może powodować senność, dlatego pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że ocenią, że ich psychiczne predyspozycje zostały zachowane, szczególnie w przypadku, gdy przyjmują jednocześnie inne leki powodujące senność.

4.8 Działania niepożądane

W literaturze nie opublikowano ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem kombinacji paracetamol i metokarbamol.

Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym po metokarbamolu jest ból głowy. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania paracetamolu to hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, zaburzenia krwi, hipoglikemia i alergiczne zapalenie skóry.

Działania niepożądane obserwowane po połączeniu paracetamolu i metokarbamolu zostały przedstawione w poniższej tabeli. Są one wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC) oraz częstotliwości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość		
	Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)	bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)	częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość ^b , agranulocytoza ^b , leukopenia ^b , neutropenia ^b , pancytopenia ^b , niedokrwistość hemolityczna ^b	leukopenia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcja anafilaktyczna ^a , reakcje nadwrażliwości: od prostego wykwitu skórno	

		(wysypka) lub pokrzywki po obrzęk naczynioruchowy i wstrząs anafilaktyczny ^b	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia ^b	
Zaburzenia psychiczne		nerwowość ^a , niepokój ^a , dezorientacja ^a	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy ^a , zawroty głowy (lub oszołomienie) ^a	omdlenie ^a , oczopląs ^a , drżenie ^a , drgawki ^a (w tym grand mal), senność ^a	brak koordynacji mięśni ^a , amnezja ^a , bezsenna ^a , zawroty głowy ^a
Zaburzenia oka	zapalenie spojówek ^a	zaburzone widzenie ^a	podwójne widzenie ^a
Zaburzenia serca		bradykardia ^a	
Zaburzenia naczyń	niedociśnienie ^c	zaczerwienienie skóry ^a	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	przekrwienie błony śluzowej nosa ^a	skurcz oskrzeli ^b	
Zaburzenia żołądka i jelit	zaburzenia smaku (metaliczny smak) ^a	nudności ^a , wymioty ^a	niestrawność ^a , suchość w ustach ^a , biegunka ^c
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	podwyższony poziom transaminaz wątrobowych ^b	hepatotoksyczność (żółtaczka) ^b	żółtaczka (włącznie z żółtaczką cholestatyczną) ^a
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	obrzęk naczynioruchowy ^a , świąd ^a , wysypka ^a , pokrzywka ^a	alergiczne zapalenie skóry ^b , ciężkie reakcje skórne (w tym zespół Stevensa Johnsona, toksyczny nekroliza naskórka) ^b	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		jąłowy ropomocz (mętny mocz) ^b , niekorzystne zaburzenia nerek ^b , szczególnie w przypadku przedawkowania	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka ^a , złe samopoczucie ^b		zmęczenie ^a

a Zwykle można go przypisać metokarbamolowi

b Zwykle można go przypisać paracetamolowi

c Zazwyczaj można go przypisać metokarbamolowi i paracetamolowi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do 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://smz2.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Metokarbamol

Niewiele jest informacji dotyczących ostrej toksyczności metokarbamolu. Opisane przypadki przedawkowania polegały na jednoczesnym użyciu alkoholu i leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, co przyczyniło się do następujących objawów: mdłości, zawroty głowy, nieostre widzenie, niedociśnienie, drgawki i śpiączka. Opisano szczególne przypadki przyjęcia metokarbamolu w ilości przekraczającej 22-30 gramów bez objawów ciężkiego zatrucia, a nawet przypadki przeżycia/powrotu do zdrowia po przyjęciu 30-50 gramów. Podstawowym objawem była w obydwu przypadkach skrajna senność. Zastosowano leczenie objawowe i pacjenci wrócili do zdrowia bez innych następstw. Opisano jednak przypadki, kiedy przedawkowanie zakończyło się śmiercią. Leczenie przedawkowania metokarbamolu obejmuje leczenie objawowe i wspomagające. Działania wspomagające obejmują utrzymanie drożności dróg oddechowych, monitorowanie oddawania moczu i parametrów życiowych oraz podawanie dożylnie płynów, jeśli jest to konieczne. Nie wykazano konieczności zastosowania hemodializy w przypadkach przedawkowania.

Paracetamol

Przedawkowanie paracetamolu powoduje wystąpienie objawów takich jak nudności, wymioty, jadłowstręt, żółtaczkę, ból brzucha oraz niewydolność nerek i wątroby. W przypadku przedawkowania należy jak najszybciej podjąć leczenie pacjenta w szpitalu, nawet w przypadku braku objawów przedawkowania, ponieważ może ono prowadzić do zgonu pacjenta. Czasami objawy przedawkowania mogą pojawić się dopiero po trzech dniach. Zgon może nastąpić wskutek martwicy wątroby. Może wystąpić również ostra niewydolność wątroby.

Objawy i przebieg zatrucia paracetamolem można przedstawić w 4 etapach w zależności od czasu jaki upłynął od przedawkowania:

- **FAZA I** (12-24 godziny): nudności, wymioty, obfite pocenie się i jadłowstręt;
- **FAZA II** (24-48 godzin): poprawa kliniczna objawów, wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT, AlAT) oraz stężenia bilirubiny i protrombiny;
- **FAZA III** (72-96 godzin): szczyt hepatotoksyczności, poziom AspAT może wzrosnąć do 20 000;
- **FAZA IV** (7-8 dni): powrót do zdrowia.

Może wystąpić hepatotoksyczność. Minimalna dawka toksyczna to 6 g paracetamolu u osób dorosłych i więcej niż 100 mg/kg u dzieci. Dawki większe niż 20-25 g są potencjalnie śmiertelne. Wystąpieniu hepatotoksyczności towarzyszą następujące objawy: nudności, wymioty, jadłowstręt, poczucie dyskomfortu, obfite pocenie się, ból brzucha oraz biegunka. Objawy hepatotoksyczności pojawiają się w ciągu 48 do 72 godzin po przedawkowaniu. Jeśli przyjęta dawka była większa niż 150 mg/kg lub nie może być ona określona, należy oznaczyć stężenie paracetamolu w surowicy w ciągu 4 godzin od przyjęcia produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia hepatotoksyczności należy przeprowadzić badania monitorujące czynność wątroby i powtarzać je co 24 godziny. Niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki oraz zgonu pacjenta.

Stężenie paracetamolu w osoczu na poziomie 300 µg/ml mierzone po 4 godzinach od przyjęcia produktu leczniczego, prowadziło do uszkodzeń wątroby u 90% badanych pacjentów. Uszkodzenia te obserwowano już poniżej poziomu 120 µg/ml paracetamolu mierzonego po 4 godzinach od przyjęcia produktu leczniczego lub poniżej 30 µg/ml paracetamolu mierzonego po 12 godzinach od przyjęcia toksycznej dawki.

Długotrwałe przyjmowanie dawek powyżej 4 g może prowadzić do hepatotoksyczności przemijającej. Może wystąpić martwica cewek nerkowych oraz uszkodzenie mięśnia sercowego.

Leczenie: we wszystkich przypadkach należy odciągnąć treść i wykonać płukanie żołądka, najlepiej w ciągu 4 godzin od przedawkowania.

Istnieje **specyficzne antidotum** dla paracetamolu, jest to N-acetylocysteina. Zalecana dawka to 300 mg/kg N-acetylocysteiny (równowartość 1,5 ml/kg 20% wodnego roztworu o pH 6,5) podawanej **dożylnie** w ciągu 20 godzin i 15 minut zgodnie ze schematem dla pacjentów dorosłych:

- Dawka wysycająca: 150 mg/kg N-acetylocysteiny (równowartość 0,75 ml/kg 20% wodnego roztworu o pH 6,5) podawana w postaci powolnej infuzji dożylniej lub rozpuszczona w 200 ml 5% dekstrozy, podawana przez 15 minut.
- Dawka podtrzymująca:
 - a. Początkowo podano 50 mg/kg N-acetylocysteiny (równowartość 0,25 ml/kg 20% wodnego roztworu o pH 6,5) rozpuszczonej w 500 ml 5% dekstrozy w powolnej infuzji dożylniej w ciągu 4 godzin.
 - b. Następnie 100 mg/kg N-acetylocysteiny (równowartość 0,50 ml/kg 20% wodnego roztworu o pH 6,5) rozpuszczonej w 1000 ml 5% dekstrozy podawano w powolnej infuzji dożylniej w ciągu 16 godzin.

Maksymalną skuteczność uzyskuje się podając antidotum w ciągu do 8 godzin po zatruciu. Skuteczność ta spada stopniowo po 8 godzinach aż do 15 godzin po zatruciu, kiedy to antidotum jest nieskuteczne.

Podawanie 20% wodnego roztworu N-acetylocysteiny może być przerwane, jeśli wyniki badań krwi potwierdzą poziom *paracetamolu* poniżej 200 µg/ml.

Działania niepożądane związane z dożylnym podawaniem N-acetylocysteiny: odnotowano przypadki wysypki skórnej oraz anafilaksji występujące w ciągu 15 minut do 1 godziny od momentu rozpoczęcia infuzji.

Podanie doustne: N-acetylocysteinę należy podać doustnie do 10 godzin po przedawkowaniu. Zalecana dawka antidotum dla osób dorosłych to:

- dawka początkowa: 140 mg/kg m.c.
- 17 dawek po 70 mg/kg m.c. co 4 godziny każda.

Każda dawka musi być rozpuszczona do uzyskania 5% roztworu. Przed podaniem antidotum należy rozpuścić w coca-coli, soku z winogron, soku pomarańczowym lub w wodzie z powodu nieprzyjemnego zapachu i drażniących właściwości N-acetylocysteiny. Jeśli pacjent zwymiotuje przyjętą dawkę w ciągu 1 godziny od podania należy podać kolejną. Antidotum (rozpuszczone w wodzie) może być podane poprzez wprowadzenie zgłębnika do dwunastnicy, w przypadku wystąpienia takiej konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmiotczające mięśnie, estry kwasu karbaminowego, połączenia metokarbamolu z wykluczeniem leków psycholeptycznych; kod ATC: M03BA53

Metokarbamol

Metokarbamol jest lekiem zmiotczającym mięśnie działającym poprzez ośrodkowy układ nerwowy. Działanie zmiotczające mięśnie jest wynikiem blokowania wielosynaptycznych odruchów rdzeniowych oraz pochodzących z ośrodków podkorowych. W dawkach terapeutycznych nie wpływa na fizjologiczne napięcie mięśniowe ani na kurczliwość mięśni szkieletowych, ani na motorykę mięśni gładkich.

Paracetamol

Paracetamol jest lekiem przeciwbólowym, wykazującym także właściwości przeciwgorączkowe.

Mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu nie jest do końca poznany, ale wiadomo, że działa on głównie poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w mniejszym stopniu obwodowo poprzez blokowanie wytwarzania bodźca bólowego. Uważa się, iż paracetamol podwyższa próg bólowy hamując syntezę prostaglandyn, przez blokowanie enzymu cyklooksygenazy w ośrodkowym układzie nerwowym (szczególnie COX3). Jednakże paracetamol nie hamuje cyklooksygenazy w tkankach obwodowych.

Paracetamol stymuluje aktywność szlaków serotoninerгіcznych zstępujących, które blokują przewodzenie bodźców nocycetywnych do rdzenia kręgowego z tkanek obwodowych. Niektóre dane doświadczalne wskazują, że podanie antagonistów różnych podtypów receptorów serotoninerгіcznych do rdzenia kręgowego może spowodować zniesienie działania antynocycetywnego paracetamolu.

Działanie przeciwgorączkowe paracetamolu jest związane z hamowaniem syntezy PGE₁ w podwzgórzu, narządzie fizjologicznie koordynującym proces termoregulacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metokarbamol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianie się szybko i całkowicie osiągając maksymalne stężenie w surowicy po 1-3 godzinach. Działanie zwiótczające mięśnie obserwuje się po 30 minutach od podania dawki doustnej.

Dystrybucja

Po przeniknięciu do krążenia układowego metokarbamol rozchodzi się po całym ustroju. U zdrowych wolontariuszy łączy się w 46-50% z białkami osocza. U zwierząt laboratoryjnych wyższe stężenia odnotowuje się w wątrobie i nerkach. Ten produkt leczniczy przechodzi przez barierę łożyska, ale nie wiadomo, czy przechodzi do mleka matki.

Metabolizm

Metokarbamol jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie poprzez dealkilację i hydroksylację.

Wydalenie

U zdrowych wolontariuszy klirens metokarbamolu w osoczu waha się między 0,2 a 0,8 L/h/kg, a półokres eliminacji wynosi od 1 do 2 godzin. Metokarbamol jest wydalany przede wszystkim z moczem w postaci glukuronidów i siarczanów swoich metabolitów. Niewielka ilość metokarbamolu jest wydalana z kałem.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku półokres eliminacji metokarbamolu wzrasta nieznacznie w porównaniu z osobami młodymi. Natomiast stopień wiązania leku z białkami osocza nieznacznie spada (41-43% wobec 46-50%).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U 8 pacjentów z niewydolnością wątroby spowodowaną marskością alkoholową całkowity klirens metokarbamolu spadł o około 70% w porównaniu z grupą zdrowych osób (11,9 L/h) a półokres eliminacji wzrósł do 3,38 godzin ($\pm 1,62$) w porównaniu do 1,11 godzin ($\pm 0,27$) u zdrowych osób. Frakcja metokarbamolu połączona z białkami osocza wyniosła 40-50%, czyli była mniejsza niż ta, zaobserwowana u zdrowych osób w tym samym wieku i o takiej samej masie ciała (46-50%).

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek także spada klirens metokarbamolu.

U 8 pacjentów z niewydolnością nerek poddanych hemodializie podtrzymującej, klirens metokarbamolu spadł o 40% w porównaniu z grupą zdrowych osób, jakkolwiek półokres eliminacji był podobny w obydwu grupach (odpowiednio 1,2 wobec 1,1 godzin).

Paracetamol

Wchłanianie

Biodostępność paracetamolu po podaniu doustnym wynosi 75-85%. Jest wchłaniany w dużej ilości i szybko, osiąga maksymalne stężenie w surowicy w zależności od postaci farmaceutycznej po 0,5-2 godzinach. Leki, które opóźniają opróżnianie żołądka opóźniają także wchłanianie paracetamolu.

Dystrybucja

Paracetamol ulega szybkiej dystrybucji we wszystkich zespołach tkanek, płynach ustrojowych i narządach organizmu. Mniejsze stężenia odnotowuje się w tkance tłuszczowej i płynie mózgowo-rdzeniowym. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 10%. Czas niezbędny do uzyskania maksymalnego efektu wynosi od 1 do 3 godzin, a czas działania wynosi od 3 do 4 godzin.

Metabolizm

Metabolizm paracetamolu wskazuje na obecność efektu pierwszego przejścia przez wątrobę zgodnie z kinetyką liniową. Jednak ta liniowość znika, gdy podaje się dawki wyższe niż 2 g. Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie (90-95%). Ponad 90% metabolizuje się poprzez sprzężanie jego grupy hydroksylowej z kwasem glukuronowym oraz grupami siarkowymi. Jednak ok. 5% wchłoniętego paracetamolu utlenia się w wątrobie przez cytochrom P-450, co prowadzi do powstania pośredniego związku N-acetylo-p-benzo-chinonoiminy (NAPQI) wywołującej hepatotoksyczność. W dawkach terapeutycznych niewielka ilość wytworzonej NAPQI ulega detoksykacji przez glutation (dając grupy sulfhydrylowe). Gdy zapasy glutationu zmniejszą się o 70% lub więcej, NAPQI nie zostanie oczyszczona, co doprowadzi do martwicy strefy środkowej zrazików w wątrobie. Duże dawki paracetamolu mogą wysycić tradycyjne mechanizmy metabolizmu wątrobowego, co prowadzi do wykorzystania szlaków alternatywnych, dających z kolei hepatotoksyczne, a być może także nefrotoksyczne metabolity z powodu wyczerpania się glutationu.

Wydalenie

Paracetamol jest wydalany głównie z moczem w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym, w mniejszym stopniu w postaci grup siarczanowych. Mniej niż 5% jest wydalane w postaci niezmienionej. Jego okres półtrwania wynosi 1,3-3 godziny (wzrasta w przypadku przedawkowania, u pacjentów z niewydolnością wątroby, osób w podeszłym wieku i dzieci).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Paracetamol

Paracetamol w dawkach terapeutycznych nie wykazuje właściwości toksycznych. Tylko w bardzo wysokich dawkach powoduje martwicę zrazików wątroby zarówno u ludzi jak i u zwierząt. Przyjmowany w wysokich dawkach powoduje methemoglobinemię oraz hemolizę u psów i kotów, rzadziej u ludzi.

W różnych badaniach przewlekłej, podprzewlekłej i ostrej toksyczności przeprowadzonych na myszach i szczurach wykazano uszkodzenia przewodu pokarmowego, zmiany morfologii krwi, zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie i warstwie mięśnistej nerek, a nawet martwicę. Przyczyny tych zmian związane były z mechanizmem działania paracetamolu oraz z jego metabolizmem. Również u ludzi odnotowano toksyczne właściwości metabolitów paracetamolu i ich wpływ na narządy wewnętrzne. Ponadto odnotowano rzadkie przypadki odwracalnego, przewlekłego, ciężkiego zapalenia wątroby w wyniku długotrwałego stosowania (np. przez 1 rok) dawek terapeutycznych. W przypadku przyjmowania dawek subtoksycznych, objawy zatrucia mogą pojawić się w trzecim tygodniu leczenia. W związku z tym, paracetamol nie powinien być przyjmowany w wysokich dawkach ani przez dłuższy okres.

Dodatkowe badania nie wykazały genotoksycznych właściwości paracetamolu przyjmowanego w dawkach terapeutycznych (nietoksycznych).

Badania długoterminowe przeprowadzone na myszach i szczurach z zastosowaniem dawek, które nie wykazują właściwości hepatotoksycznych, nie wskazują na możliwość działania kancerogennego paracetamolu.

Konwencjonalne badania zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu paracetamolu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

Plodność

Badania przewlekłej toksyczności u zwierząt wykazały, że większe dawki paracetamolu powodują zanik jąder i zahamowanie spermatogenezy. Powyższe działanie paracetamolu nie zostało potwierdzone w praktyce klinicznej.

Paracetamol wykazał swój potencjał genotoksyczny i kancerogeny (raka wątroby i pęcherza) w badaniach na myszach i szczurach, którym podawano dawki hepatotoksyczne. Jednak uważa się, że to działanie genotoksyczne i kancerogenne jest związane z zaburzeniami metabolizmu paracetamolu podawanego w wysokich dawkach i nie stanowi ryzyka przy stosowaniu w praktyce klinicznej.

Metokarbamol

Toksyczność ostra metokarbamolu jest względnie ograniczona. W badaniach na zwierzętach doświadczalnych toksyczność przejawia się w postaci ataksji, katalepsji (zesztywnienia mięśni), kurczów i śpiączki. Nie przeprowadzono badań nad toksycznością przewlekłą. Nie dokonano oceny działania toksycznego na rozmnażanie. Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach, aby dokonać oceny mutagennego potencjału produktu leczniczego. Nie przeprowadzono długoterminowych badań nad jego potencjałem kancerogennym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K 30
Kwas stearynowy
Glicerolu distearynian (Typ I)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

30 szt. – 2 blistry po 15 tabletek

40 szt. – 4 blistry po 10 tabletek

45 szt. – 3 blistry po 15 tabletek

50 szt. – 5 blistrów po 10 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

US Pharmacia Sp. z o.o.
ul. Ziębicka 40
50-507 Wrocław

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO